

HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA

2007; 11 (3):113–162.

Alapító elnök:
FARSANG CSABA, NAGY JUDIT

Szerkesztőbizottság társelnökei:
DE CHÂTEL RUDOLF, TÚRI SÁNDOR

Nemzetközi szerkesztőbizottság:
Detlev Ganten (Berlin), Lennart Hansson (Uppsala), Gavril Hercz (Toronto), Stevo Julius (Ann Arbor),
László Kovács (Bratislava), Giuseppe Mancia (Milánó), John Reid (Glasgow), Louis M. Ruilope (Madrid),
Stephen Vas (Toronto), Peter A. van Zwieten (Amsterdam)

Szerkesztőbizottság:
Alföldi Sándor, Arnold Csaba, Barna István, Barthá Jenő, Császár Albert, Dzsinih Csaba, Farsang Csaba, Gláz Edit,
Illyés Miklós, Iványi Béla, Járny Jenő, Kárpáti István, Kakuk György, Kékes Ede, Kiss István, Losonczy György,
Nagy Judit, Nemes János, Matos Lajos, Pados Gyula, Polák Gyula, Paulin Ferenc, Préda István, Radó János,
Rosivall László, Sonkodi Sándor, Szegedi János, Székács Béla, Tulassay Tivadar, Walter Judit

Főszerkesztő:
RADÓ JÁNOS

Felelős szerkesztő:
ALFÖLDI SÁNDOR

Társszerkesztők:
PÉCSVÁRADY ZSOLT, REUSZ GYÖRGY

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika
1083, Budapest, Korányi S. u. 2/a
Tel.: 210 0279 Fax: 313 0250
E-mail: hunghyp@axelero.hu
Szerkesztő: Vincze Judit
Borítótér: Gál Tibor
Nyomdai előkészítés: VincArtGroup, Creo Kft.
Grafika: Ángyán Gergő

Megjelenik negyedévente. A társaságok tagjai számára ingyenes.

A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 6500.- Ft + postaköltség.

Példányonkénti ára: 1950.- Ft + postaköltség.

A folyóiratban megjelenő közleményekről külön lenyomat 80.- Ft + postaköltség áron rendelhető.
(Áraink 5%-os általános forgalmi adót tartalmaznak.)

A lapot kiadja:

MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.
1138 Budapest, Váci út 132/a Tel.: 239 5319 Fax: 340 9709
Felelős kiadó: Gál Tibor

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

Tartalom / Content

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (3):113–162.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

- A vese védelmében. Angiotenzinreceptor-blokkolók és statinok szerepe a komplex érvédelemben
The importance of angiotensin receptor blockers and statins in complex vascular and renal protection
Barna István 115
- Hypertóniás beteg echocardiographiás vizsgálata
Echocardiographic examination of patients with hypertension
Várallyay Zoltán 125

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- Vérnyomástereszték a cardiovascularis autonóm neuropathia diagnosztikájában: van-e jelentősége
a kiindulási vérnyomásértékeknek?
Blood pressure tests in the diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy: are initial blood
pressure values of importance?
*Istenes Ildikó, Keresztes Katalin, Tündik András, Hermányi Zsolt, Putz Zsuzsanna,
Vargha Péter, Kertész Tamás, Gandhi Rajiv, Kempler Péter* 132

METODOLÓGIAI KÖZLEMÉNYEK / METHODOLOGIC ARTICLES

- A tudomány vonzásában. Életmű gyógyszerhatásokról: a „mélyreásó” és az interdiszciplináris kutatás
dilemmája az idézettség és az impakt faktor megvilágításában
Attracted by Science. Life-product about drug effects: dilemma between deep-caveting and
interdisciplinary research in the light of citedness and impact factor
Radó János 137

TÁRSASÁGI HÍREK. 153

A vese védelmében. Angiotenzinreceptor-blokkolók és statinok szerepe a komplex érvédelemben

The importance of angiotensin receptor blockers and statins in complex vascular and renal protection

Barna István

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (3):115–124.

ÖSSZEFOGLALÁS Veseelégtelenség esetén jellemző módon megnő az intraglomerularis nyomás, és ezzel párhuzamosan az endothelium károsodása is megjelenik. A vesebetegségben megjelenő hypertonia és a hypertoniában megjelenő vesebetegség esetén egyaránt alapvető fontosságú a nem gyógyszeres kezelés. Az angiotenzinreceptor-blokkolók antihypertenzív hatásukon túl csökkentik a nátrium- és vízviasszaszívódást, az endotelin-fel szabadulást és számos sejtnövekedési faktor termelődését is mérséklék. A nagy nemzetközi vizsgálatokban „A” evidenciával bizonyították, hogy 2-es típusú diabetes mellitusban és számos glomerularis vesebetegségben alkalmazásuk késlelteti a nephropathia kialakulását. Vesebetegségben alkalmazva az igen nagyszámú vizsgálat egyértelmű összefüggést igazolt a dyslipidaemia, a proteinuria és a csökkent GFR értékek között. Statinok alkalmazása a cardiovascularis kockázatot egyértelműen bizonyítottan csökkenti. A nagy nemzetközi vizsgálatok különösen nagyobb mértékű proteinuria esetén, társuló coronariabetegségben igazolták a statinok kedvező renoprotektív hatását. Mind az ARB-k, mind a statinok alkalmazása vesebetegségben mind elméletileg, mind a klinikai vizsgálatok alapján megalapozott.

Kulcsszavak: angiotenzinreceptor-blokkolók, statinok, hypertonia, vesevédelem

SUMMARY Intraglomerular pressure typically increases in renal impairment parallel with the impairment of the endothelium. Non-drug treatment is equally important in case of hypertension in renal disease and renal disease in hypertension. In addition to their antihypertensive effect, angiotensin receptor blockers reduce sodium and water reabsorption, endothelin release and the production of many cell growth factors. It was supported by class „A” evidence in large international studies that their application delays the development of nephropathy in Type 2 diabetes mellitus and different glomerular renal diseases. When used in renal disease, a large number of studies confirmed a clear correlation between dyslipidemia, proteinuria and lower GFR values. The use of statines clearly and unambiguously reduces the risk of cardiovascular events. Large-scale international studies confirmed the beneficial renoprotective effect of statines, particularly in increased proteinuria accompanied by coronary disease. The use of both ARBs and statines in renal disease are substantiated both theoretically and by clinical studies.

Key-words: angiotensin receptor blockers, statins, hypertension, renoprotection

Levelezési cím:

Dr. Barna István
Semmelweis Egyetem
I. Sz. Belgyógyászati Klinika
1083. Budapest, Korányi S.u. 2/a.

RÖVID TARTALOM

A vese és a vérnyomás
A vesebetegségek és az endothel-
károsodás
Nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelés
vesebetegség és hypertonia esetén
Angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB)
alkalmazása vesebetegségben –
evidenciák
A statinok szerepe a komplex érvédelem-
ben
Statinok és a CV mortalitás
Statinok és a vese

BEVEZETÉS

Az endothel bonyolultságát és komplexitását jól jellemzi, hogy az értágító hatású nitrogén-monoxid és a hiperpolarizációt okozó prosztaciklin mellett számos antikoaguláns és gyulladáscsökkentő anyagot is tartalmaz. Az endothelfunkció zavarát röviden talán úgy lehet összefoglalni, hogy az értágító anyagok helyett érszűkítő anyagok (endotelin, angiotenzin, tromboxán) keletkeznek, és a prokoagulánsok, illetve a proinflammatorikus tényezők válnak dominánssá. A magasvérnyomás-betegség, az atherogen dyslipidaemia (koleszterin, triglicerid), a diabetes (hyperinsulinaemia, hyperglykaemia) és a nikotin, mind olyan vascularis kockázati tényezők, melyek a normális endothelfunkciót a diszfunkció irányába viszik (1., 2. táblázat, 1. ábra).

A tartós érszűkítő hatások révén a célszervek károsodása figyelhető meg. A szöveti RAS expresszió és a növekedési hormonok (protoonkogének) elválasztása megnő, kialakul a remodeláció (atheromatosis). A remodeláció részben focalis plakk képződéshez, részben diffúz proliferációhoz, kollagénszaporulathoz vezet.

Az endotheldiszfunkció a macroangiopathia mellett mikrocirkulációs zavarokat is okoz.

1. táblázat

Az atherosclerosis definíciója

Az atherosclerosis
<ul style="list-style-type: none"> • az endothelsejtek aktivációjával • subendothelialis lipidlerakódással, illetve • citokinek és egyéb mediátorok termelődésével jellemezhető
gyulladásos érbetegség

2. táblázat

A coronariabetegség rizikófaktorai

Lipid rizikófaktorok
<ul style="list-style-type: none"> • Magas összcholesterol- vagy LDL-koleszterin-szint • Small dense LDL • Alacsony HDL-koleszterin-szint • Magas trigliceridszint
Egyéb rizikófaktorok
<ul style="list-style-type: none"> • Életkor • 2-es típusú diabetes • Hypertonia • Obesitas • Dohányzás • Coronariabetegség a családi anamnézisben • Magas lipoprotein(a) • Magas fibrinogén- és PA1-szint • Hyperhomocysteinaemia • Gyulladásos faktotok (CRP stb.)

A VESE ÉS A VÉRNYOMÁS

A vese több mechanizmuson keresztül is részt vesz a vérnyomás szabályozásában (1).

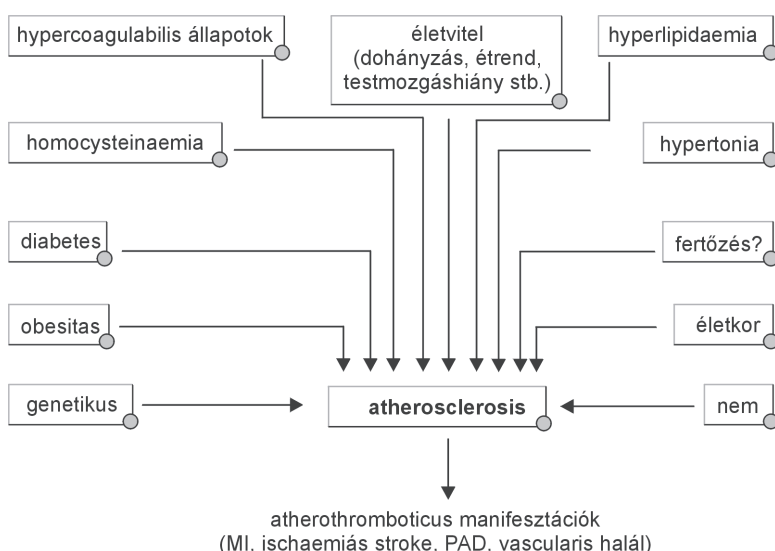
Az extracelluláris folyadék szabályozása a vesén keresztül történő nátrium- és vízkiválasztás révén valósul meg. Bármely okból emelkedik is a vérnyomás, a vesében megnő a nátrium és a víz kiválasztása, melynek révén csökken a keringő térfogat és a vérnyomás (2). Minden olyan állapotban, amikor a szervezet nátrium- és vízvesztése megnövekszik, a vesében lévő renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktiválódik. Ennek eredményeként a renin termelődése fokozódik, és ez a leghatékonyabb érszűkítő anyag, az angiotenzin-II képződéséhez vezet (3).

Az angiotenzin-II a mellékvesékben fokozza az aldoszteron szekrécióját, ami a distalis tubulus nátrium- és káliumszekréciójának növekedését okozza. A vesében az efferens arteriola vazokonstriktációját eredményezi, és emellett fokozza a nátrium- és vízreabszorpciót. Renalis eredetű hypertóniában a perctérfogat emelkedésének hátterében a nátrium- és sóretenció, a plazmatérfogat, az extracelluláris folyadéktér, a teljes test kicserélhető nátrium- és víztartalmának növekedése jellemző. A veseállomány pusztulásakor a plazmarenin aktivitása (PRA) és a renin-angiotenzin-aldoszteron aktiválódása, valamint a noradrenalin és endotelinszint emelkedése a perifériás ellenállás növekedéséhez vezet (4).

A veseműködés romlása során megfigyelhető intraglomerularis nyomás növekedése a direkt endothel károsodás révén a nephron további pusztulásával jár.

A VESEBETEGSÉGEK ÉS AZ ENDOTHELKÁROSODÁS

Számos akut (pl. postinfectiosus GN) és krónikus vesebetegség (pl. glomerulonephritis, hypertóniás nephrosclerosis, diabeteses nephropathia, autoimmun nephropathiák, krónikus pyelonephritis, polycystás vesebetegség) az erek, illetve az endothel károsodásával jár. A glomeruloneph-



1. ábra. Az atherothrombosis rizikófaktorai

ritishez (GN) társuló krónikus veseelégtelenségben, de autoszomális polycystás vesebetegségben is közel 80%-ban emelkedett a vérnyomás, és ezzel egyidőben már a korai időszakban is kimutathatók az endotheliumot érintő elváltozások. Diabeteses nephropathiában észlelhető hyperinsulinaemia a vérnyomás növekedését a nátrium- és folyadékretenció révén, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitás fokozódásán, a prosztata-glandintermelódés csökkenésén, és a fokozott szimpatikus aktivitáson keresztül okozza. Ezekhez társul a másodlagos hyperlipidaemia, a túlsúly és a megnövekedett endotelin okozta vazokonstrikció, melyek egyaránt szerepet játszanak az emelkedett vérnyomás, az endothelium károsodásának kialakulásában (3. táblázat).

A vesebetegségek végállapotában észlelhető malignus nephrosclerosisra a közepes és nagyfokú hypertonia és a veseelégtelenség jellemző. A progresszív retinopathia, cardiomyopathia, következményes szívelégtelenség tünetei mellett gyakran – a cerebrovasculáris terület érintettsége miatt – súlyos neurológiai kép kíséri az állapotot. Emelkedett karbamid nitrogén, illetve kreatininérték, csökkent GFR, hypostenuria, csökkent hematokrit, emelkedett húgysav, hyperkalaemia, hyperphosphataemia, alacsony pH-érték jellemző. A vizelet vizsgálatakor az üledékben vörös- és fehérvérsejtek mellett cylindereket láthatunk. A glomerularis filtrációs ráta (GFR) romlása már igen előrehaladott állapotot jelent. Az agresszív, renoprotektív szerekekkel történő vérnyomáscsökkentés a

legfontosabb a strukturális és funkcionális károsodások megelőzésében. A hypertonia okozta nephronkárosodás az arteriolák nephrosclerosisához vezet. Később autoregulációs zavarok következtében a vas efferens tónusa nő, és az intraglomerularis nyomás emelkedik, ami a glomerulus pusztulását hozza létre. A beszűkülő tubulus-funkciót jelző hypo-, majd isostenuria, a kezdeti microalbuminuria, majd 1-2 g/24 óra albuminuria megjelenése mellett a plazma kreatinin szintjének gyors emelkedése (GFR csökkenése) mutatja a hypertonia okozta nephropathia megjelenését, mértékét. Az emelkedett vérnyomásérték a vese-funkció további károsodását, a vesebetegség progresszióját okozza (2. ábra).

NEM GYÓGYSZERES ÉS GYÓGYSZERES KEZELÉS VESEBETEGSÉG ÉS HYPERTONIA ESETÉN

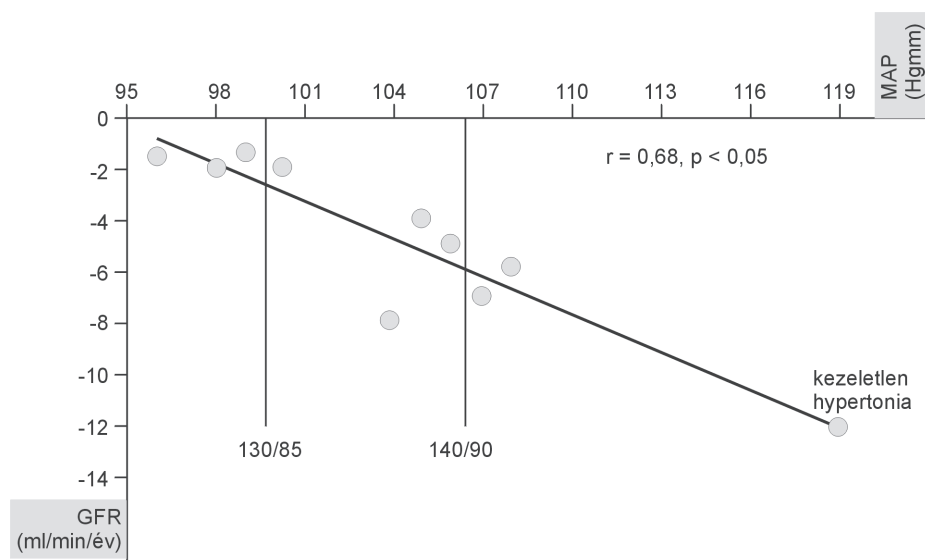
A vesebetegségben megjelenő hypertonia és hypertoniában megjelenő vesebetegség esetén egyaránt 130/80 Hgmm a célvérnyomásérték. Ha a fehérjeürítés meghaladja az 1 grammot, még ennél is kisebb vérnyomás elérésére kell törekedni. A vesebetegségben észlelt hypertonia nem gyógyszeres kezelésének alapja a nátrium- (3–5 g/24 óra), a fehérje- (0,8–1,2 g/tskg/nap), a foszfor-, a kálium- és a nagy

3. táblázat

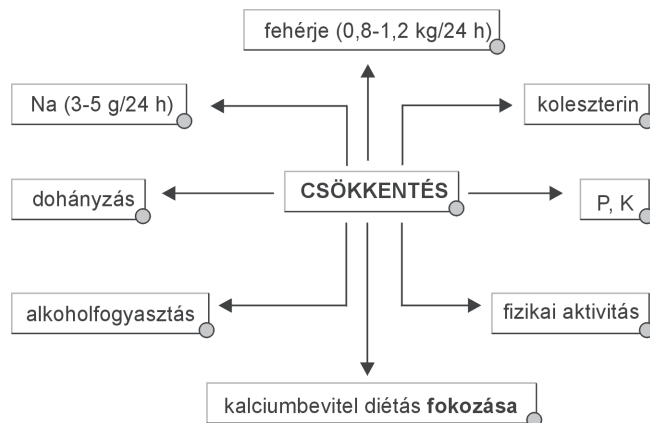
A vesebetegség progresszióját befolyásoló tényezők

Kockázati tényező	Odds ratio	95% CI
Életkor (dekádonként)	2,36	2,0–2,78
Diabetes (igen v. nem)	2,6	1,44–4,70
Dohányzás (igen vs. nem)	1,42	1,44–4,70
GFR <90 ml/min/1,73 m ²	3,01	1,98–4,58
BMI (SD egységenként)	1,23	1,08–1,41
Hypertensio (igen vs nem)	1,57*	1,16–2,12
HDL-kolesztein (SD egységenként)	0,82*	0,71–0,94

* Egyedi prediktorok, nem vettek részt a multivariációs analízisben



2. ábra. A vérnyomásérték (artériás középnyomás) és a vese-funkció romlásának (évenkénti GFR-csökkenés) összefüggése diabeteses és nem diabeteses vesebetegségeknél



3. ábra. Krónikus vesebetegség nem gyógyszeres kezelése

koleszterintartalmú ételek fogyasztásának csökkentése. A dohányzás elhagyása, az alkoholfogyasztás mérséklése, kalciumdús étrend, és emellett kisfokú fizikai aktivitás ajánlott (3. ábra).

A vérnyomás csökkentése renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható (ACE-gátló, ARB alapú) kezeléssel, kalciumcsatorna-blokkoló, diuretikum és értágító adással történik. A statin- és thrombocitaaggregáció gátló kezelés mellett a szénhidrát- és zsírszanyagcsere, illetve a kalcium-anyagcsere komplex rendezése is szükséges (5).

ANGIOTENZINRECEPTOR-BLOKKOLÓK (ARB) ALKALMAZÁSA VESEBETEGSÉGBEN – EVIDENCIÁK

Az ARB-k az AT1-receptor gátlásával az arteriolákon vazodilatációt okoznak, melynek eredményeként csökken a teljes perifériás ellenállás, és egyben a vérnyomás is. Az értágító hatásuk mellett sem a perctérfogatot, sem a szívfrekvenciát nem befolyásolják. Az ARB-k a mellékvesekéreg zona glomerulosa sejtjeiben csökkentik az aldoszteron felszabadulását, melynek következtében csökken a nátrium és a víz visszaszívódása a vesetubulusokban és a bélben. A centrális szimpatikus tónust csökkentő hatásuk mellett az endotelinfelszabadulást, és számos sejtnövekedési faktor termelődését is mérséklék. Mindezen hatások akután a

vérnyomás, krónikusan a balkamrahypertrophia és az érfali remodelling csökkenéséhez vezet.

Az ARB-k a proximális tubulusban működő urát/anion transzport gátlásával fokozzák a vese nátrium- és a húgysavürítését. A húgysavürítést az irbesartan, eprosartan, candesartan egyaránt növelik, bár kisebb mértékben, mint a losartan (6).

Candesartan adása – hypertóniás betegekhez hasonlóan – 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben is csökkentette a microalbuminuriát. 1-es típusú diabeteses betegek összehasonlító vizsgálatában elemezték a candesartan cilexetil és a captopril hatását a vese áramlási paramétereire. A vesevérátáramlás (RBF) hasonló szignifikáns mértékben növekedett mindkét szer hatására, míg a GFR-t egyik szer sem befolyásolta.

Az **irbesartan** nagyfokú AT1-receptor-szelektivitás és nem kompetitív gátlóhatás jellemzi. Sem a vese véráramlását, sem a glomerulus filtrációt nem befolyásolja.

Az irbesartannal végzett PRIME program 2 nemzetközi multicentrikus vizsgálatból (IRMA 2 és IDNT) áll. Az IRMA 2 vizsgálat hypertóniás, 2-es típusú diabeteses, microalbuminuriás betegekben, míg az IDNT proteinuriás diabeteses betegekben amlodipinnel és placebóval összehasonlítva értékelte az irbesartan hatását. Az IRMA 2 vizsgálatban a betegek

egy része 150 mg, más része 300 mg irbesartant, a harmadik csoport a meglévő antihypertenzív kezelés mellett placebót kapott. A kétéves követési idő végén a nephropathia progressiójának relatív kockázatát a 300 mg/nap irbesartan 70%-kal ($p < 0,0004$), a 150 mg/nap irbesartan 39%-kal ($p < 0,085$) csökkentette. Az átlagos vérnyomáscsökkenés mindkét csoportban szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt körében. A 300 mg irbesartant szedő betegek 32%-a normoalbuminuriássá vált ($p < 0,001$). Az IRMA 2 vizsgálat adatai alapján 10 hypertóniás, 2-es típusú diabetesben szenvedő microalbuminuriás beteget 2 évig irbesartannal kezelve 1 betegnél előzhetjük meg a manifeszt proteinuria kialakulását. Az IDNT alapján 15 hypertóniás, 2-es típusú diabeteses proteinuriás beteg 3 éves irbesartan kezelésével 1 betegnél megelőzhetjük a szérumkreatininszint megkettőződését, illetve a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását. A PRIME vizsgálat alapján bizonyítottan vehetjük, hogy 2-es típusú cukorbetegségben a nephropathia prevenciója a vérnyomás agresszív csökkentésén és az ideális vércukorszint betartásán alapul. Enyhe hypertóniában, illetve a nephropathia kezdeti stádiumában az irbesartan a vérnyomást közel optimális szintre csökkentette, mellyel párhuzamosan, de ettől függetlenül gátolta a nephropathia progresszióját és gyakran megszüntette a microalbuminuriát is.

Az elsőként bevezetett ARB a **losartan**, egy prodrug, melyből a májban alakul ki az aktív metabolit, ami a bevitel után 3-4 óra múlva éri el csúcskoncentrációját. Az étkezés nem befolyásolja a felszívódását, tartós kezeléskor nem akkumulálódik. Diabeteses nephropathiás betegekben a vérnyomást és a proteinuriát egyaránt csökkenti, alkalmazása során nem változik a glomerularis filtrációs ráta. A szérumhúgysavszintet csökkentő hatása miatt köszvényben, illetve hyperurikaemiával társuló állapotokban ajánlott szer.

A placebokontrollált kettősvak RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the AII Antagonist Losartan) vizsgálatban 1513 hyper-

toniás, proteinuriás, 2-es típusú diabeteses beteget átlagosan 3,4 évig kezeltek losartannal. 28 ország 250 centrumában olyan betegeket vontak be, akik szérumkreatinin-értéke 115–265 $\mu\text{mol/l}$, és a fehérjeürítése meghaladta a 0,5 g/nap értéket. A nephropathiát a reggeli első vizeletben mért albumin/kreatinin aránnyal ($>25 \text{ mmol}$) és proteinuriával ($<0,5 \text{ g}$) diagnosztizálták. Az elsődleges végpontnak a szérum kreatinin szint megkettőződését, a végstádiumú vesebetegség kialakulását és a halált tekintették. A losartannal kezelt betegekben a szérumkreatinin-érték megduplázódásának kockázata 25%-kal ($p<0,01$), a végstádiumú vesebetegség kialakulása 28%-kal ($p<0,01$) volt kevesebb, mint a placeboval kezelté. A proteinuria 35%-kal ($p<0,001$), a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés 32%-kal csökkent. Ugyanakkor a cardiovascularis morbiditásban és mortalitásban a két csoport között nem volt szignifikáns különbség (7).

A LIFE (Losartan Intervention For Endpoint) vizsgálat ugyancsak multicentrikus, prospektív, randomizált, kettős-vak, párhuzamos csoportos módon losartan ($n=4605$) és atenolol ($n=4588$) alapú kezelés hatását elemezte a 4,8 évig tartó követés után. A hypertóniás, balkamra-hypertrophias betegek átlagos életkora 67 év volt (8). A vizsgálati eredmények alapján a két szer antihypertensív hatása megegyezett, a losartannal kezelt csoportjában a cardiovascularis mortalitás és a stroke előfordulási kockázata egyaránt 25%-kal ($p=0,001$) csökkent. A friss diabetes előfordulása ugyancsak 25%-kal ($p=0,001$) csökkent az atenolol csoporthoz képest.

2-es típusú diabetesben, társuló hypertonia miatt alkalmazott losartan (RENAAL-study) 22%-os cardiovascularis rizikócsökkenést, a végstádiumú veseelégtelenség kockázatának 28%-os csökkenését, valamint a szívelégtelenség miatti hospitalizáció 32%-os csökkenését eredményezte (9, 10).

A **telmisartan** nagy affinitással tartósan kötődik az AT1-receptorhoz. Nők esetén a maximális vérszint nagyobb. A telmisartan benzimidazol tí-

pusú, szelektív AT1-receptor-antagonista. Nem prodrug, nincs aktív metabolitja, reverzibilis receptorblokkadot okoz. Biztonságos, mellékhatásprofilja kiváló, megegyezik a placeboval. Dózisfüggő módon csökkenti a systolés és diastolés vérnyomásértéket, a víz- és nátriumkiválasztás fokozása révén renoprotektív hatású anélkül, hogy a kálium- vagy a kreatininkiválasztásra hatással volna. Az étkezés, a betegek életkora, a vesefunkció nem módosítja a farmakokinetikát, azonban súlyos veseelégtelenség esetén dóziscsökkentés ajánlott. A telmisartan már az első dózis után csökkenti a vérnyomást, maximális hatékonysága 80 mg mellett jelentkezik. Enyhe, közepesúlyos hypertóniás beteg adatait vizsgáló metaanalízisben a telmisartan hatékonyságban megegyezett a lisinopirillel és a valsartannal (11, 12).

A telmisartan vérnyomáscsökkentő hatékonyságán túl számos olyan kedvező hatással is rendelkezik csoportján belül, mely metabolikus szindróma esetén különösen kedvezővé teszi. A PPAR- γ -receptorok aktiválásával az inzulinérzékenységet a legnagyobb mértékben javítja. A PROTECTION program magában foglalja a telmisartannal végzett SMOOTH, INNOVATION, DETAIL, AMADEO és VIVALDI vizsgálatokat, melyek a diabetesben alkalmazott kezelés hatását (így a renoprotekciót is) elemzik, elemezték (13-16).

A 2004 novemberében megjelent DETAIL vizsgálat az első, mely egy ACE-gátló (enalapril) és egy ARB (telmisartan) direkt összehasonlítását végezte 2-es típusú diabeteses, korai nephropathiás (82% microalbuminuriás), enyhe-közepesúlyos hypertóniában szenvedő betegeken. A 250 beteg hosszú távú, 5 éves követése során megállapították, hogy a primer vizsgálati végpont, a glomerulus filtrációs ráta (GFR) 5 év alatti változása a két csoportban nem különbözött. A tanulmány másik fontos megállapítása, hogy a tartós és agresszív renoprotektív kezelés mellett a vizsgálat 4. és 5. évében a GFR csökkenése a fiziológias mérséklődés szintjére csökkent.

A **valsartan** nagy affinitással kötődik az AT1-receptorhoz. Szelektív kö-

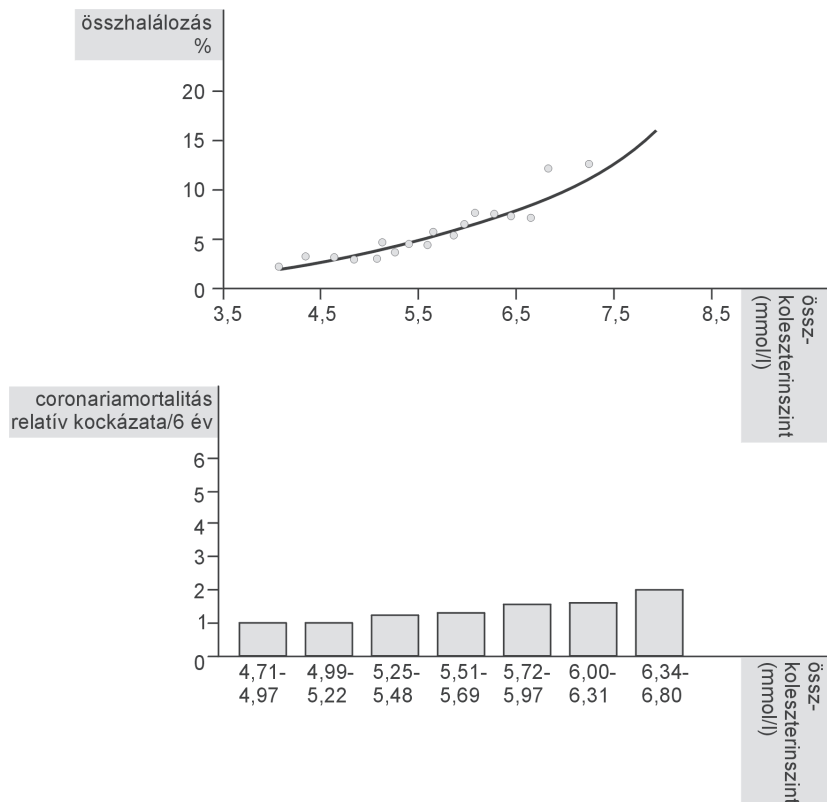
tódése révén hatékony vazodilatátor, dózisfüggően antihypertensív és antiproliferatív hatású. Jól felszívódik, hatékonyságát az étkezés érdemben nem befolyásolja, csúskoncentráció a bevétel után 2 órával mérhető. Antihypertensív hatékonyságát, tolerálhatóságát több, placeboval kontrollált, kettős vak vizsgálatban is megerősítették. A valsartan-kezelés során nem találtak különbséget a 65 év feletti és alatti betegek, a különböző etnikumok, illetve a nemek közti hatékonyságot illetően sem. Placebokontrollált ABPM-vizsgálattal igazolták, hogy mind a systolés, mind a diastolés vérnyomásértéket a 24 órás periódusban csökkenti, nem befolyásolja a diurnális vérnyomás-ingadozást, és megelőzi a reggeli vérnyomás-emelkedést (17). Veseelégtelenségben szenvedő betegeket valsartannal kezelt kettős vak vizsgálatban. A kezdeti 40 mg-os dózist a második héttől 80 mg-ra emelték. A 9 hétig tartó vizsgálatban a vesefunkció nem változott (18).

A nagy nemzetközi vizsgálatok eredményei „A” *evidenciával* igazolják, hogy 2-es típusú diabetes mellitusban 0,3 g/nap feletti albuminuria, nephropathia vagy veseelégtelenségben és hypertonia esetén az ARB késlelteti a nephropathia progresszióját. Az Európai Hypertonia Társaság, az Európai Kardiológus Társaság és a Magyar Hypertonia Társaság ajánlása alapján 2-es típusú diabetes mellitus talaján kialakult nephropathia esetén az ARB-k elsőként választandó vérnyomáscsökkentő készítmények.

A STATINOK SZEREPE A KOMPLEX ÉRVÉDELEMBEN

STATINOK ÉS A CV MORTALITÁS

Ha a statinok hatását röviden akarjuk összegezni, akkor mindenképp előtérbe kell hozni az endotheldiszfunkciót kedvezően befolyásoló hatást kell említeni. Mind a nitrogén monoxidra, a simaizomsejt-proliferációra, mind az endotelin-1-re kifejtő hatását. A thrombusképződést és a fibrinogénfelszabadulást csökkenti. Gyulladáscsökkentő hatását a leukocytadhézióra hatva fejt ki.



4. ábra. A szérumszén-érték és cardiovascularis betegségek összefüggése

Megemlíthető az antioxidáns hatása, mely az LDL-oxidáció, a makrofágkötődés és a habosított-képződés csökkentésén keresztül érvényesül. A mátrix metalloproteináz- (MMP-9) szekréció és a simaizomsejt-proliferáció csökkentése mellett az angiogenezisre is hat a VEGF-szint csökkentésén keresztül (19).

A szérumszén szintje és a cardiovascularis megbetegedések kockázata közötti összefüggés napjaink evidenciájának számít (4. ábra). Ha és

amennyiben a vesebetegséget nagy, illetve nagyon nagy kockázatú állapotnak tekintjük, akkor egyértelmű a hazai állásfoglalás. Az összkoleszterin-értéknek 4,5, illetve 3,5 mmol/l alatt, az LDL-koleszterinnek pedig 2,5, illetve 1,8 mmol/l alatt kellett lennie a kockázat függvényében. Annak ismeretében, hogy az étrendi megszorítással csak 10%-os csökkentés remélhető, a célérték eléréséhez egyértelműen indokolt a gyógyszeres kezelés (4. táblázat).

4. táblázat

Lipid-célértékek (mmol/l), a kockázat függvényében

Nagyon nagy kockázatú állapot (lásd kockázatbesorolást)	Nagy kockázatú állapot Cardiovascularis betegségek, diabetes, metabolicus szindróma	Cardiovascularis tünetektől mentes nagy kockázatú állapot (lásd kockázatbesorolást)
Koleszterin (Ch) <3,5 LDL-Ch <1,8	Ch <4,5 LDL-Ch <2,5 Triglicerid <1,7 HDL-Ch >1,0 (férfi) >1,3 (nő)	Ch <5,0 LDL-Ch <3,0

Ha életmód-változtatás után a Ch- és LDL-Ch-érték a célérték felett marad vagy a cardiovascularis tünetektől mentes állapotban a kockázat $\geq 5\%$ vagy $>20\%/10$ év (SCORE, illetve Framingham táblázat), akkor gyógyszeres kezelés javasolt (statin, ezetimib, fibrát, nikotinsav, omega-3 vagy kombinációik)

Az elmúlt évek nagy epidemiológiai vizsgálata közül első alkalommal – immár több mint 13 éve – a Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) keretében igazolták a cardiovascularis kockázat csökkenését a simvastatinnal kezelt körében (5. ábra). A HPS (Heart Protection Study) pedig arra hívta fel a figyelmet, hogy normális koleszterin érték esetén a fokozott kockázatú betegek cardiovascularis rizikója csökkenthető (20).

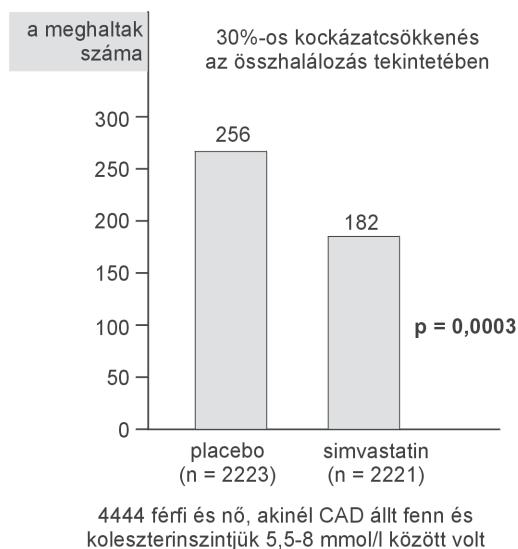
A nagy statin vizsgálatok metaanalízise egyértelművé tette, hogy a statinnal kezelt életkilátása minden morbiditási statisztikai számítás során kedvező volt (6. ábra).

Nem megkérdőjelezhető, hogy a statinnal kezelt diabeteses betegekben valamennyi nagy nemzetközi metaanalízis eredménye alapján 20–40%-kal csökkent a cardiovascularis mortalitás kockázata (7. ábra). A nagy intervenciós vizsgálatok közül a 4S (simvastatin) 42%-kal csökkentette a CV morbiditást és 30%-kal a mortalitást, a WOSCOP-ban 24–22%-os volt a csökkenés mértéke. A HPS és a PROVE-IT vizsgálatok ismeretében az LDL koleszterinszint célértékét nagy kockázatú betegekben 1,8 mmol/l értéken állapították meg. A simvastatinnal kapcsolatos nagy nemzetközi vizsgálatok eredménye a lipidológia meghatározó tényezőjévé tette a vegyületet (21).

A nemzetközi vizsgálatok eredményeit értékelve joggal fogalmazható meg, hogy a koleszterinszint csökkentésével a CV-kockázat is csökken, bármelyik statint is alkalmazzák. E kockázatcsökkenés alapján a statinok bázis szernek tekinthetők minden endothel funkció károsodás esetén (5. táblázat).

STATINOK ÉS A VESE

A mesangialis sejtek proliferációja és az LDL koleszterin okozta extracelluláris matrix növekedés gyakori jelenség a túlsúlyos, dyslipidaemiás vesebetegek körében. Az obesitás, a hyperlipidaemia, és a hyperinsulinaemia glomerulosclerosisához vezet, amit általánosítottakban is megerősítettek. A kezelés alapja a kalóriacsökkentés volt, ami mind a diabeteses, mind a nem



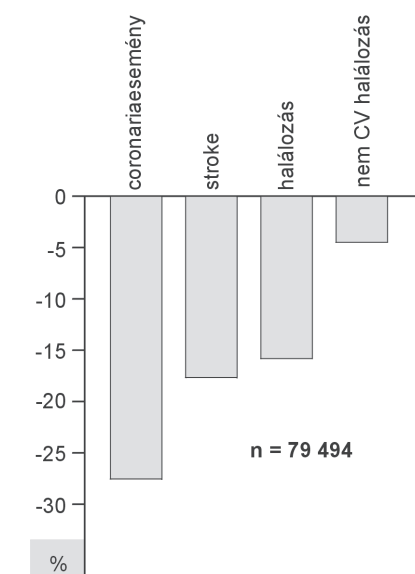
5. ábra. Az első statinnal végzett cardiovascularis kockázatsökkenést igazoló vizsgálat (4S vizsgálat)

CAD: koszorúér-betegség

diabetikus proteinuria csökkenéséhez vezetett (22).

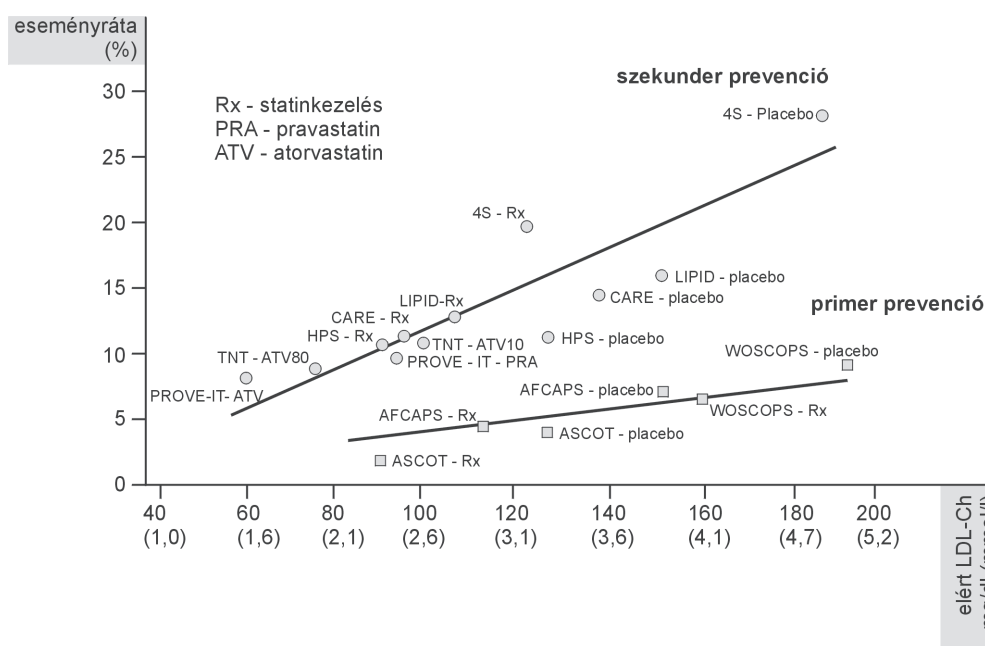
A több mint 6800 vesebiopsziát fel dolgozó vizsgálat során a túlsúlyosághoz társuló proteinuria hátterében 80%-ban focalis glomerulosclerosist (FSGS), 20%-ban megnagyobbodott glomerulusokat találtak (23). A legelső változás a Bowmann-tok megnövekedése és a glomerularis és tubularis basalis membrán elvékonyodása.

Ezekhez glomerularis hiperfiltráció, megnövekedett veseplazma-áramlás, kisfokú vérnyomás emelkedés, plazma reninaktivitás-növekedés és hyperinsulinaemia társult. A hiperfiltráció, a glomerularis hypertrophia, a vazoaktív és fibrin képződést okozó anyagok növekvő szintézisét hyperlipidaemia kísérte. Nagyobb lipidszintek esetén a vese epithel sejtjeiben lipid depozitumok jelentek meg. A túlsúly



6. ábra. A nagy statinvizsgálatok metaanalízise. Statinkezelés hatása a CV morbiditásra és mortalitásra
CV: cardiovascularis

okozta FSGS esetén csak kisfokú volt a koleszterinszint emelkedés, szemben az idiopathiás FSGS-ben észlelt korai hyperlipidaemiával (24). A dyslipidaemia csaknem minden krónikus vesebetegben kimutatható. Számos körélettani vizsgálat történt a lipid eltérés okozta vesekárosodás helyének tisztázására. A legutóbbi vizsgálatok a podocyta és a mesangialis sejtek károsodását tekintik elsődlegesnek (25).



7. ábra. Az LDL-koleszterin-érték és a coronariaesemények összefüggése. A kezelt betegek LDL-koleszterinszintje szoros összefüggést mutatott a coronariaeseményekkel a statinvizsgálatokban – minél alacsonyabb, annál jobb

5. táblázat

Az egyes statinok mortalitást csökkentő hatása

Study	Statin	Prevenção típusa	Betegek	LDL-Ch (mmol/l)			Mortalitás	
				kiindulási átlag	elért átlag	követés (év)	Össz (%)	CV (%)
4S	simvastatin 20–40 mg	szekunder	4444 CHD	4,87	3,15	5,4	-30	-42
WOSCOPS	pravastatin 40 mg	primer	6595 no MI	4,97	4,11	4,9	-22	-32
CARE	pravastatin 40 mg	szekunder	4159 CHD	3,59	2,53	5,0	NS	-20
LIPID	pravastatin 40 mg	szekunder	9014 CHD	3,80	2,89	6,1	-22	-24
AFCAPS/ TexCAPS	lovastatin 40 mg	primer	6605 no CHD	3,89	2,97	5,2	NS	ND

A mesangialis sejtekben a citokinek és növekedési faktorok aktiválódnak lipoprotein stimulusra.

A vese károsodása esetén a nitrogén-oxid antiproliferatív vasodilatator hatása kevésbé érvényesül. A statin növeli az endothelialis nitrogén-oxid mennyiségét, következményesen értágító hatású, az endothelfunkciót javítja, és a GFR növekedését okozza. Gyulladáscsökkentő és antiproteinuriás hatása a hormonális és metabolikus utakba történő belépésével történik. A statinkezelés során észlelhető LDL-csökkenés következtében csökken a citokin, a fibronectin és a kollagéneképződés, ezzel párhuzamosan az endotelin és az angiotenzin-II-képződés is (26).

A Helsinki Heart Study (HHS) 2702 dyslipidaemiás beteget értékelt 5 évig alkalmazott gemfibrozil-terápiát követően (27). Ha a vizsgálatot nephrologus szemmel elemezzük, látható, hogy a vizsgálatba bevont betegekben a kreatininérték folyamatos emelkedése volt kimutatható. A legszorosabb összefüggés a systolés vérnyomással volt (160 Hgmm – 8 μ mol/l vs. 140 Hgmm – 5 μ mol/l). Az emelkedett koleszterin ugyancsak szignifikáns (20%) különbséget okozott a vese-funkciót jelző kreatininérték tekintetében (28).

A 4483 egészséges férfi adatát feldolgozó Physicians Health Study-ban

a lipid anyagcsere és a veseműködés kapcsolatát értékelték. Az 1982-ben induló és 1996-ban záródó vizsgálat során 134 férfi (3%) esetén találtak emelkedett kreatinint és 244 (5,4%) esetben csökkent GFR-t. A többváltozós értékelés során az emelkedett kreatinin a nagyobb összkoleszterinnel és a csökkent HDL-koleszterinnel mutatta a legszorosabb összefüggést (29).

Igen nagy számú keresztmetszeti és hosszanti vizsgálat mutatott ki szoros összefüggést a dyslipidaemia, az emelkedett kreatininérték, illetve a proteinuria között (30). A metaanalízis során a simvastatinnal kezelt körében vizuálisan csökkentő hatást lehetett igazolni. Később ezt több statinra is kimutatták, azonban randomizált, kontrollált vizsgálat krónikus vesebetegben ez ideig nem fejeződött be, ezért egyértelmű bizonyíték nem áll rendelkezésünkre (31, 32).

Krónikus vesebetegben (n=56) az egyéves atorvastatin kezelés szignifikáns fehérjeürítés csökkenést eredményezett (33). 30 IgA glomerulonephritiszes gyermekben 12 hónapos fluvastatin-kezelés ugyancsak szignifikáns vese-funkció javulást eredményezett (34).

A CARE vizsgálatba bevont 4159 hyperlipidaemiás postinfartusos beteg pravastatinnal kezelt átlagosan 60 hónapig. A post hoc analízis során

meghatározott GFR érték romlás a kezelt csoportban 0,6 l/min/év, míg a placebo-csoportban 2,5 l/min volt. A renoprotektív hatást proteinuria esetén még kifejezettebbnek találták (35).

Az egyik legnagyobb cardiovascularis prevenció vizsgálatban (GREACE) atorvastatin (átlagos dózis 24 mg) hatását értékelték 1600 koszorúér-betegségben szenvedő betegben. A post hoc vese-funkciós értékelés során a nem kezeltben a kreatininclearance 5,2%-kal csökkent a 36.hónap végén, míg a kezeltben (n=800) 12%-os növekedést találtak. A kedvező hatás már a 6. héttől megfigyelhető volt (36).

Az ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation) vizsgálatban 2102 funkcionáló transzplantált beteget 80 mg fluvastatinnal kezelték több mint 5 évig. Az átlagos LDL-koleszterin csökkenés 1 mmol/l volt, ami a másodlagos végpontokban szignifikáns (35%-os) kockázatcsökkenést eredményezett a szívhalálozásban és a szívinfartus gyakoriságban (37).

Nincs még tényeken alapuló bizonyíték arra vonatkozóan, hogy minden statin egyforma-e? Milyen LDL-szintnél javasolt a kezelés megkezdése? Milyen GFR esetén milyen statint, milyen dózissal, mennyi ideig alkalmazzunk? Vese-pótló kezelés esetén mikor optimális alkalmazásuk? Nem felejtethetjük el azokat a vizsgálatokat, melyekben vese-pótló kezelés során kis koleszterin érték esetén nagyobb cardiovascularis mortalitást igazoltak (38, 39). Igaz, ezekben az esetekben 4 mmol/l alatti koleszterin értékekről számoltak be, de a „minél kisebb, annál jobb elve” itt nem érvényesül.

Érdeklődéssel várjuk a közeljövőben lezáruló vizsgálatok eredményeit, úgy mint a 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse) vizsgálatét, mely 176 német centrum közreműködésével 1254 hemodializált beteg atorvastatin-kezelésének eredményeiről fog beszámolni. Az AURORA Study-ban 2700 hemodializált beteget kezelnek 10 mg rosuvastatinnal, a vizsgálat 2008-ban fog lezárulni. Végül a SHARP vizsgálat 2009-ben szolgáltat eredményeket.

A statinok alkalmazása vesebetegségben mind elméletileg, mind a klinikai gyakorlat alapján megalapozottnak látszik. A krónikus vesebetegség minden formájában kimutatható micro- és macrovascularis károsodás az endothelfunkció zavarát jelzi, tehát a statin adása indokolt!

Az endothel védelme a macro- és microangiopathiával járó vesebetegségben döntő jelentőségű a betegek életkilátásait illetően, az optimális lipidszintcsökkentés, mint minden nagy kockázattal járó állapotban (összkoleszterin >4,5 mmol/l, LDL-koleszterin >2,5 mmol/l) kiemelt je-

lentőségű. Ez ideig nem fejeződött be egyetlen nagy nemzetközi vizsgálat sem, mely súlyos vesebetegekben az egyik vagy a másik statin előnyösebb voltát igazolta volna.

IRODALOM

1. Barna I: Hypertonia vesebetegségekben. In: A belgyógyászat alapvonalai (szerk: Tulassay Zsolt) Medicina Könyvkiadó Zrt 2007, p1093-1099
2. Rosivall L: A hypertonia kórélettana. In: A Hypertonia Kézikönyve (szerk: Farsang Cs) Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2002, p 51-72
3. Kiss I: Renoparenchymás hypertonia. In: A Hypertonia Kézikönyve (szerk: Farsang Cs) Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2002, p255-258
4. Barna I: A vese szerepe a vérnyomás szabályozásában. In: Klinikai nephrológia (szerk: Kakuk György) Medicina Kiadó 2004, p:465-471
5. Johnson CA, Levey AS, Coresh J és mtsai :Felnőttkori idült vesebetegség: klinikai gyakorlati irányelvek. Orvostovábbképző Szemle XII. 5 évf. 19-39. 2005.
6. Mimran A, Ribstein J: Angiotensin receptor blockers: Pharmacology and Clinical Significance. J. Am. Soc. Nephrol. 1999; 10:S273-S277.
7. Brenner BM, Cooper ME, deZeeuw D et al: For the RENAAL Study investigators: Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. NEJM, 2001; 345:861-869.
8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen S et al: for the LIFE study group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002; 359:995-1003.
9. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al- for the RENAAL study investigators: Effects of losartan on renal cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. New England Journal of Medicine, 2001; 345: 861-869.
10. Lindholm L.H, Ibsen H, Dahlöf B et al: for the LIFE study group: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol Lancet 2002; 359: 1004-1010.
11. Neutel JM, Frishman WH, Oparil S et al: Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild to moderate hypertension. Am J Ther, 1999; 6:161-166.
12. Littlejohn T, Mroczek W, Marbury T et al: A prospective, randomized open-label trial comparing telmisartan 80 mg with valsartan 80mg in patients with mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. Can J Cardiol, 2000; 16:1123-1132.
13. American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes. Diabetes Care 2004; 27:S80–S82.
14. Sharma AM, et al. Comparison of the antihypertensive efficacy of telmisartan / hydrochlorothiazide vs valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk overweight/obese patients with hypertension and type 2 diabetes. Hypertension 2005; 46:898–899.
15. Weber M. The telmisartan Programme of Research to show Telmisartan End-organ protection (PROTECTION) Programme. J Hypertens 21 (Suppl 6):S37–S46, 2003.
16. Barnett A, et al: Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004; 351:1952–1961.
17. Neutel J, Weber M, Pool J et al: Valsartan: a new angiotensin II antagonist: antihypertensive effects over 24 hours. Clin. Ther., 1997; 19:447-458.
18. Perico, N, Spormann D, Peruzzi E. et al: Valsartan a new angiotensin II receptor antagonists for the treatment of hypertension: efficacy and safety compared to lisinopril in patients with stable renal insufficiency Clin. Drug Invest. 1997; 14:252-259.
19. Bellosta S, Bernini F: Statins. Current Atheroscler. Reports, 2000; 2:76-81.
20. Heart Protection Study Collaborative Group:HPS of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals. Lancet 2004; 360:7-22.
21. Pados Gy, Audikovsky M: Kezelési irányelvek és a simvastatin terápia. Háziorvosi Továbbképző Szemle 2004; 9:579-584.
22. Praga E: Obesity – a neglected culprit in renal disease. Nephrol. Dial Transplant 2002; 17: 1157-59.
23. Kambham N, Markovitz GS, Valeri AM: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. Kidney Int. 2001; 16:1790-1798.
24. Adelman RD: Obesity and renal disease. Current Opinion in Nephrol and Hypertension 2002; 11:331-335.
25. Joles JA, Kunter U, Janssen U: Early mechanisms of renal injury in hypercholesterolemic or hypertriglyceridemic rats. J. Am. Soc. Nephrol. 2000; 11:669-683.
26. Vidt DG: Statinok és proteinuria. Current Atherosclerosis Report 2005; 7:351-357.
27. Manttari M, Tiula E, Alikoski T et al: Effects of hypertension and dyslipidaemia on the decline in renal function. Hypertension,1995 ; 26:670-675.
28. Afzali B, Haydar AA, Vinen KV, Glodsmith DJA: Beneficial effects of statins on the kidney. Nephrol. Dial. Transplant 2004; 19: 1032-36.
29. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC et al: Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. J.Am. Soc. Nephrol. 2003; 14:2084-2091.
30. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL: The effect of lipid reduction on renal disease progression: a meta-analysis. Kidney Int. 2001; 59: 260-269.
31. Tonelli M, Bohm C, Pandeya S et al: Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. Am. J. Kidney Dis. 2001; 37:484-489.

32. Diercks GF, Janssen WM, Boven AJ et al: Rationale, design and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria.(Prevention of REnal and Vascular ENdstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT). *Am. J. Cardiol.*, 2000; 86:635-638.
 33. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A et al: A controlled prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41:565-570.
 34. Kano K, Nishikura K, Yamada Y et al: Effect of fluvastatin and dipyridamole on proteinuria and renal function in childhood IGA nephropathy with mild histological findings and moderate proteinuria. *Clin. Nephrol.* 2003; 60: 85-89.
 35. Tonelli M, Moye L, Sacks FM et al: Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency, *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 98-104.
 36. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR et al: Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus usual care in secondary coronary heart disease prevention The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2002; 18: 220-228.
 37. Holdaas H, Fellström B, Holme I et al: Effects of fluvastatin on cardiac events in renal transplant patients: ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation). *J. Cardiovasc. Risk.* 2001; 8:63-71.
 38. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M et al: Hypocholesterinaemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 61:1887-1893.
 39. National Kidney Foundation: Clinical practice guidelines for managing dyslipidaemias in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 4. (suppl3) S22-S60.
 40. Baigent C, Landray M, Warren M: Statin therapy in kidney disease populations: potential benefits beyond lipid lowering and the need for clinical trials *Curr Opin. In Nephrology and Hypertension* 2004; 13: 601-605.
-

Hypertoniás beteg echocardiographiás vizsgálata

Echocardiographic examination of patients with hypertension

Várallyay Zoltán

Karolina Kórház Belgyógyászati Mátix Osztály, Általános Kardiológiai Részleg / Hypertonia Decentrum

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (3):125–131.

ÖSSZEFOGLALÁS Rövid, a klinikai gyakorlat szempontjaira fókuszáló összefoglalónk a hypertoniás beteg echocardiographiás vizsgálatának értékeléséhez ad útmutatót. Hasznos információk nyerhetők a rizikóstratifikáció, célszervkárosodás kimutatásához, bizonyos sürgősségi állapotok differenciálásához, illetve a terápiás terv kidolgozásának szempontjaihoz.

Kiemeljük a balkamra-hypertrophia jelentőségét, kritériumait, típusait, differenciáldiagnosztikájának főbb szempontjait is.

Hypertoniában a tartós nyomásterhelés mellett a szívben, mint célszervben kóros „remodelling” folyamata alakul ki. A folyamat a kezdetben szubklinikus állapottól a végállapotú szívelégtelenség tünetegyütteséig gyakran szoros összefüggést mutat a szívultrahangvizsgálat során észleltekkal. A kóros eltérések felderítésének a funkcionális állapot megítélése mellett prognosztikai jelentőségük, terápiás konzekvenciájuk is jelentős lehet. A systolés és diastolés diszfunkció megítéléshez szükséges vizsgálati módszerek is említésre kerülnek.

Számos társult állapot (aortadissectio, veseelégtelenség, coronariaesemények), betegség, szövődmény echocardiographiás jeleivel is találkozhatunk hypertoniás beteg vizsgálatakor.

Kulcsszavak: echocardiographia, célszervkárosodás, balkamra-hypertrophia, remodeláció, szívelégtelenség

SUMMARY This short summary – focusing on the aspects of the clinical practice- gives guidance for the echocardiographic examination of the hypertonic patient. Useful information can be acquired for the risk stratification, to explore target organ damage, differentiating emergency states and for creating therapeutic plans.

The article emphasizes the importance, criteria, types and main aspects of differential diagnoses of left ventricular hypertrophy.

In hypertension, as an effect of chronic pressure overload, a pathologic remodelling process develops in the heart, as the target organ. From the early subclinical state to end stage chronic heart failure this process is closely related to the echocardiographic signs and symptoms. Exploring abnormal parameters is not only important to determine the functional state but to establish the prognostic value and therapeutic consequences. The most important methods for the judgement of systolic and diastolic dysfunction are mentioned.

In the course of examination of a hypertonic patient, we meet the echocardiographic signs of several associated states (aortic dissection, chronic renal insufficiency, coronary events), diseases and complications too.

Key-words: echocardiography, target organ damage, left ventricular hypertrophy, remodelling, chronic heart failure

Levelezési cím:

Dr. Várallyay Zoltán
Karolina Kórház Belgyógyászati Mátix Osztály
Általános Kardiológiai Részleg/ Hypertonia
Decentrum
9200 Mosonmagyaróvár,
Régi Várház tér 2-4.
E-mail: vzoles@freemail. hu

RÖVID TARTALOM

Az összefoglaló célja
Echocardiographia a szakmai ajánlások
tükrében
A balkamra-hypertrophia (BKH) jelentősége
BKH diagnosztikai kritériumai, morfológiai
típusai, differenciálása
Remodelláció és lehetséges útjai
Systolés, diastolés diszfunkció
Hypertoniával társult állapotok

AZ ÖSSZEFOGLALÓ CÉLJA

Az összefoglaló célja bemutatni az echocardiographia szerepét, jelentőség-

ét, segítségét hypertoniás beteg vizsgálatában, különös tekintettel a célszervkárosodás kimutatásában, illetve az ezt követő szívelégtelenséghez

vezető remodelációs folyamat aktuális állapotának megítélésében.

ECHOCARDIOGRAPHIA A SZAKMAI AJÁNLÁSOK TÜKRÉBEN

A Magyar Hypertonia Társaság legutóbbi ajánlása alapján az echocardiographia lehetséges kiegészítő szerepe merül fel a rizikóstratifikáció felállításakor; célszervkárosodás (szív, aorta) kimutatásában; társbetegségek, társuló klinikai események felderítésében is (1. ábra) (3).

Hypertóniás beteg sürgősségi állapotainak differenciálása során is szóba jöhet echocardiographiás vizsgálat segítségével, különösen acut coronaria szindróma bal-Tawara-szár-blokk, pacemaker okozta kamrai elektromos aktiválódás, illetve negatív EKG-eltéréssel kísért eseteiben. Segíthet acut balszívfél-elégtelenség hátterében meghúzódó valvularis betegség, kiter-

jedt falmozgászavar, balkamra-gyengeség, diastolés funkciókárosodás, intracardialis shunt, mechanikus szövődmény kimutatásában is. Acut aortadissectio esetén a transoesophagealis echocardiographia a betegágy melletti preoperatív diagnózisalkotás „arany standard”-ja. Ischaemiás stroke esetén intracardialis (pl. bal kamrai thrombus, pitvari fülcsethrombus) emboliaforrás felkutatásában lehet szerepe (1. táblázat) (3).

Emellett az antihypertensiv gyógyszerválasztás elvei során bizonyos szempontok echovizsgálattal is explorálhatók (1. táblázat) (3, 4). Balkamra-hyperthopia, bal kamra tünetmentes diszfunkciója, szívelégtelenség, postinfarctusos állapot terápiaja esetén is központi szerep jut az angiotenzin-konvertáló enzimbénítőknek, angio-

tenzinreceptor-blokkolóknak, valamint a béta-aderenerg receptorblokkolóknak.

A Magyar Kardiológusok Társasága és az ACC/AHA/ASE 2003-as echocardiographiás ajánlása ugyanakkor a hypertóniás betegek rutinszerű echocardiographiás vizsgálatát nem javasolja, helyette körülírt indikációkat állapít meg (2. táblázat) és súlyozza azok effektivitását, informativitását (1, 4).

2. táblázat

Echocardiographia indikációja hypertóniában (ACC/AHA/ASE 2003. ajánlás alapján)

Class I.

- Ha a klinikai döntéshozatalban szükséges a nyugalmi balkamra-funkció (BKF), hypertrophia vagy koncentrikus remodelling meghatározása
- Kísérő coronariabetegség funkcionális szignifikanciájának stressz-echocardiographiás detektálása és meghatározása
- Balkamra-diszfunkciós betegek balkamra-(BK) méretének és a BKF követése klinikai állapotváltozás esetén vagy terápia vezetése céljából

Class IIa

- BK diastolés diszfunkció kimutatása BK systolés diszfunkcióval vagy anélkül
- BK hypertrophia meghatározása borderline hypertonia esetén, ha az EKG-n hyperthopia nem észlelhető, a terápiás indikáció megítéléséhez

Class IIb

- BK performance meghatározása rizikóstratifikáció során prognosztikai célból.

Class III. (nem ajánlott)

- Antihypertensiv terápia vezetésének újraértékelése BK tömeg regresszió alapján.
- Tünetmentes betegnél BKF újraértékelése.

1. táblázat

Az egyes cardiovascularis reflextesztek eredményeinek megoszlása a csak paraszimpatikus autonóm neuropathiában szenvedő betegekben (n=34)

1. Rizikóstratifikáció

- **Célszervkárosodás:**
 - Balkamra-hypertrophia (BKH)
- **Társbetegségek, társuló klinikai események:**
 - Angina pectoris szindróma
 - Myocardialis infarctus
 - Coronaria revaszkularizáció
 - Szívelégtelenség
 - Ischaemiás stroke
 - Aorta betegségei

2. Az antihypertensiv gyógyszerválasztás elvei

- Balkamra-hyperthopia: D(indapamid),BB, ACEI, ARB, CaA, alfa1G, I1
- Balkamra-diszfunkció: BB,ACEI, ARB, verapamil, diltiazem
- Ischaemiás szívbetegség: D, BB:ISAn, ACEI, CaA
- Szívelégtelenség: D, BB: ISAn, ACEI, ARB, CaA: systolés diszfunkcióban: DHP
- Diastolés diszfunkcióban: verapamil, diltiazem
- Postinfarctusos állapot: BB: ISAn, ACEI, ARB, CaA: verapamil, diltiazem
- Aortaaneurysma: D, BB, ACEI, CaA: verapamil, diltiazem, alfa2A, I1
- Aorta/mitralis súlyos stenosis: kontraindikált: direkt vasodilatátor, ARB, ACEI

3. Hypertóniás sürgősségi állapotok

- Hypertóniás krízissel fenyegető állapot
- Hypertensiv encephalopathia
- **Ischaemiás stroke** (kardiális emboliaforrás)
- Haemorrhagiás stroke
- Subarachnoidealis vérzés
- **Akut coronaria szindróma** (bal-Tawara-szár-blokk, pacemaker vagy negatív EKG-jelek esetén)
- **Akut balszívfél elégtelenség** (etiológia)
- **Akut aortadisszekció** (transoesophageális echocardiographia)
- Eclampsia
- Akut uraemia
- Katecholaminikiáramlás

Rövidítések: D: diuretikum; BB: béta-blokkoló; ISAn: belső szimpatomimetikus aktivitás nélkül; ACEI: angiotenzin-konvertáló enzim gátló; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; CaA: kalciumantagonista; DHP: dihydropyridin; alfa1G: alfa-1-receptor-gátló; alfa2A: alfa-2-receptor-agonista; I1: imidazolin-1-receptor-agonisták

BALKAMRA-HYPERTHOPHIA (BKH) JELENTŐSÉGE

Számos vizsgálat, klinikai tanulmány bizonyította, hogy a BKH bizonyos szövődmények, társállapotok kialakulásának fontos kiinduló pontja, hajlamosító tényezője lehet, egyben prognosztikai jelentőséggel is bír (3. táblázat) (6, 9, 13, 15). Az epidemiológiai is jelentős szívelégtelenség

3. táblázat

**Balkamra-hypertrophia
klinikai jelentősége**

- Magas cardiovascularis rizikó
- Cardiovascularis morbiditás
- Cardiovascularis mortalitás (1,5–8-szor)
- Krónikus szívelégtelenség (7–9-szer)
- Coronariabetegség, szívinfarctus (6–8-szor)
- Arrhythmia (VF-VT: 2-szer)
- Hirtelen szívhalál (6–8-szor)

egyik leggyakoribb oka a hypertonia, mely során a BKH kialakulásával a remodelling folyamata felgyorsul, így korai kimutatása a megelőzés, kezelés eredményességének szempontjából sem elhanyagolandó (2, 4). Balkamra-hypertrophia esetén az arrhythmia, hirtelen szívhalál, valamint coronariabetegség gyakoribb előfordulásával is számolni kell.

**A BKH DIAGNOSZTIKAI
KRITÉRIUMAI, MORFOLÓGIAI
TÍPUSAI, DIFFERENCIÁLÁSA**

Az M-mód vizsgálattal megmérhetjük a septum, hátsó fal vastagságát (BKH ≥ 12 mm), a bal kamrai átmérők segítségével a relatív falvastagságot (RWT) számíthatjuk ki (7, 8, 10, 11). A balkamratömeg-indexet (LVMI) a balkamra-tömeg (LVM-Deveruox) számított testfelületre (BSA) vetített arányával jellemezzük (4. ábra) (7, 8, 11).

Az LVMI és a RWT értékei alapján különíthetők el a normál típus mellett a koncentrikus remodelling, koncentrikus hypertrophia, excentrikus hypertrophia típusa (4. táblázat) (7, 17). A klasszikus koncentrikus hypertrophia a megvastagodott fal, megnövekedett szívmusztömeg, illetve a megnőtt relatív – bal kamrai diastolében mért üregi átmérőhöz viszonyított – falvastagság jellemzi.





BKH kóreredetének differenciálásában a hypertonia mellett bal kamrai kiáramlási fix és dinamikus szűkületek, cardiomyopathiák, bizonyos klinikai állapotok echocardiographiás elkülönítése is szükséges (7, 11). Hypovolaemia esetén a keskeny bal kamrához viszonyítva a megnövekedett relatív falvastagság „pseudo”-hypertrophia utánozhat a látvány alapján. Hypertrophia esetén cardiomyopathiák irányában differenciálás szükséges, különösen, ha egyértelmű hypertonia nem igazolható. Kifejezett hypertrophia, kalcifikációval kísért esetekben krónikus veseelégtelenség felvethető, különösen, ha pericardialis fluidum is észlelhető.

**REMODELLÁCIÓ ÉS LEHETSÉGES
ÚTJAI**

A számos genetikai, patofiziológiai (pl. neurohormonális rendszerek aktiválódása) tényező hatására sejtszintű, hystológiai átrendeződéssel, majd a szív makroszkópos átalakulásával is jellemezhető, klinikai vizsgálóeljárásokkal kimutatható kóros strukturális, funkcionális, hemodinamikai eltérések következményeként a végül szívelégtelenség klinikai tüneteit is mutató folyamatot jellemzi a remodeláció (5. ábra) (2, 6, 9, 12, 16). A folyamat részletes ismertetése meghaladja ezen összefoglaló kereteit, így csak a legrelevánsabb tényezőket emelném ki. A környezeti tényezők (stressz, sóterhelés, falfeszülés) tartós hatására a meglévő kóros génpolimorfizmusok (pl. ACE gén, aldosteron-szintáz, intracelluláris protein-kinázok) expresszáldva a különböző neurohormonális rendszerek aktiválásához vezetnek. Ezek fenntartják a magas vérnyomást és következményes kamrai falfeszülést, a szívben fokozzák a kóros myocardiumátalakulást, melynek során a myocyták hypertrophiaja, hyperplasiaja alakul ki, megnövekszik az intracelluláris fibroticus és matrix elemek mennyisége a sejtes elemek arányához képest. Microvascularis károsodás, perivascularis fibrosis, alacsony fokú gyulladás, apoptózis, degeneráció, micronecrosis alakul ki. A hypertrophia tehát minőségében és funkciójában

4. táblázat

Balkamra-hypertrophia (BKH) kritériuma, típusai, differenciálása

Típus	Normál	CR	CH	EH
				
RWT	<0,45	$\geq 0,45$	$\geq 0,45$	<0,45
LVMI (g/m ²)	\leq 110 nő 125 férfi	\leq 110 nő 125 férfi	$>$ 110 nő 125 férfi	$>$ 110 nő 125 férfi

BKH echocardiographiás kritériumai:

- **LVMI:** LVM /BSA (g/m²) férfi >125, nő >110 g/m²
- **IVS vagy PW:** ≥ 12 mm
- **LVM** (Devereux, 1977): $1,04 [(IVS+PW+LVDD)^3 - LVDD^3] - 13,6$
- **RWT:** $(2 \times PW)/LVDD$ vagy $(IVS+PW)/LVDD$

BKH echocardiographiás differenciálása:

- **Atléta szív szindróma**
- **Hypovolaemia/shock** (+inotrop szerek)
- **Coarctatio aortae**
- **Aortastenosis** (supra-, infra-, valvularis)
- **HCM/HOCM** (dinamikus, SAM, arrhythmia)
- **Restriktív CM** (amyloidosis)
- **Krónikus veseelégtelenség** (kalcifikáció, pericardialis folyadék)

Rövidítések: BKH: balkamra-hypertrophia; BSA: testfelület; CH: koncentrikus hypertrophia; CM: cardiomyopathia; CR: koncentrikus remodelling; EH: excentrikus hypertrophia; HCM: hypertrophias cardiomyopathia; HOCM: hypertrophias obstruktív cardiomyopathia; IVS: septum; LVDD: bal kamrai diastolés átmérő; LVMI: balkamratömeg-index; PW: hátsó fal; RWT: relatív falvastagság; SAM: systolés anterior mozgás

5. táblázat

Ok – struktúra – funkció – prognózis

- Hypertonia (MAP)
- Falfeszülés ↑
- Életkor: RR ↑ + aorta merevsége ↑
- Neurohumoralis faktorok (RAAS-ATII, AT1R, adrenerg szisztéma-NA, inzulin, TGFβ, ET, ANP)
- Obesitas (ILGF1)
- Sótérhelés: plazmavolumen ↑, perctérfogat ↑
- Genetikai polimorfizmus: ACE gén (I/D), aldoszteron-szintáz, adrenerg receptorok, IC signal transductio elemeinek génjei (protein-kinázok)



- Myocytá és simaizom-hypertrophia + hyperplasia
- Myofibrillum génexpresszió-változás
- Fibrosis: fibroblast/kollagén szintézis?
- TGF-β1: extracelluláris matrix protein/kollagén szintézis perivascularisan, interstitialisan ↑, kollagenázaktivitás ↓, metalloproteináz-gátlás
- Microvascularis károsodás – perivascularis fibrosis
- Alacsony fokú gyulladás
- Apoptosis, degeneráció, necrosis



- Krónikus szívelégtelenség: diastolés/systolés diszfunkció
- Bal kamra végdiastolés nyomás ↑
- Ischaemia: coronaria reserv ↓
- Falfeszülés ↑ : subepicardialis erek, mikrocirkuláció is károsodik
- Arrhythmia: inhomogén repolarizáció, hosszú QT, hypokalaemia
- Coronariadiszfunkció: spasmus
- Autonóm idegrendszer zavara (szívfrekvencia-variabilitás ↓)



Bal kamra hypertrophia

- Systolés/diastolés diszfunkció
- Coronariabetegség
- Végállapotú szívelégtelenség
- Hirtelen szívhalál

ban is kóros myocardiumot jelent, melynek kontraktilitása, aktív és passzív relaxációja, elektromos repolarizációja, mikrocirkulációja is károsodik, így a fokozódó falfeszülés melletti csökkent táglékonysággal megemelkedik a bal kamrai végdiastolés nyomás is, súlyos, emelkedett töltőnyomással kísért diastolés funkciózavar alakulhat ki. A falfeszüléssel később már nem tud „versenyezni” a hypertrophizált szívtömeg, és progrediáló táglulásba kezd a bal kamra átmérőjével hatványozottan, csökkent systolés funkciót okozva. Eközben csökken a coronariarezerv, a spasmushajlam fokozódik, subendocardialis feszülés miatt ischaemia alakul ki, mely társulva a fokozott sympathicotonia okozta csökkent szívfrekvencia-variabilitás, inhomogén repolarizációval ritmuszavar szubsztrátumát adja.

Hypertoniás betegeknél a remodeling történhet necrosis (myocardialis infarctus) következtében, illetve anélkül is (14). A klasszikus, *Braunwald* által modellezett cardiovascularis continuum (6. ábra) végső fázisa tág, volumenterhelt, csökkent ejekciós frakcióval, csökkent kontraktilis állománnyal jellemzett dominálónan systolés diszfunkcióval kísért szívelégtelenség (5, 9). A hypertoniában előforduló másik lehetséges út a nyomásterhelés hatására BKH-val társult, megtartott systolés funkció mellett kezdetben az

6. táblázat

Szívelégtelenség (SZE) a klinikumban

Braunwald-ciklus főbb elemei	NYHA	ACC/AHA stádium	Terápia
Hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes, dohányzás...	<div style="text-align: center;"> <p>NYHA I- II- III- IV.</p> <p>Hirtelen szívhalál</p> </div>	<p>A: magas rizikó, strukturális eltérés nélkül</p> <p>B: tünetmentes BK diszfunkció. és/vagy strukturális szívbetegség</p> <p>C: SZE tünetei + systolés BK diszfunkció</p> <p>D: refrakter SZE</p>	<p>Rizikótényezők kezelése</p> <p>Primer, szekunder prevenció</p> <p>Reszinkronizáció, ICD, PCI/ACBG, mitralis billentyűplasztika</p> <p>Inotropok, intraaortikus ballon-pumpa, „műszív”</p> <p>transzplantáció</p>
Atherosclerosis			
Coronariabetegség			
Myocardialis ischaemia			
Coronariathrombosis			
Myocardialis infarctus			
Balkamra- (BK-) diszfunkció			
Remodelling			
Kamradilatáció			
Klinikai szívelégtelenség			
Végstádiumú szívelégtelenség			

7. táblázat

Diastolés szívelégtelenség (SZE)	Systolés szívelégtelenség
<ul style="list-style-type: none"> Nyomásterhelt bal kamra (BK) Parallel új myofibrillumok Falvastagodás Normális BK ejekciós frakció Bal kamrai tömeg nő Relatív fal vastagság nő 	<ul style="list-style-type: none"> Volumenterhelt BK Új sarcomerek sora Üregi tágulat Csökkent BK ejekciós frakció Bal kamrai tömeg nő Relatív fal vastagság csökken
<ul style="list-style-type: none"> Bal pitvar mérete nő Szívelégtelenség tünetei Pangás/oedema fizikális jelei Neurohormonális aktiváció 	

aktív relaxáció, később a compliance zavarával is kísért, emelkedő töltőnyomás mellett jelentős diastolés diszfunkcióval jellemezhető diastolés szívelégtelenség típusa, mely később átalakulhat (necrosissal, de anélkül is) systolés típusúvá is (7. ábra) (14).

Amennyiben ez a folyamat irreverzibilissé, klinikailag súlyossá válik, és a terápiás próbálkozások sem vezetnek eredményre, úgy végállapotú szívelégtelenségről beszélünk (2, 4).

SYSTOLÉS, DIASTOLÉS DISZFUNKCIÓ

A hypertoniás beteg vizsgálatakor a remodeláció különböző típusainak és fokozatainak felismerésre mind diagnosztikai, mind következményes terápiás és prognosztikai szempontból is jelentős (5, 9).

A systolés funkció meghatározásának módszerei (8. ábra) közül a legelterjedtebb talán az ejekciós frakció (EF) számítása (40% alatt csökkent, 20% alatt jelentős diszfunkció, rossz prognózissal), mely ugyanakkor bizonyos esetekben (pl. regionális falmozgászavar) csak korlátozottan értékelhető (7, 11). Az ejekciós frakció az adott szív ciklus során kilökött vértérfogat (diastolés-systolés kamrai vértérfogat különbsége) és a végdiastolés, tehát maximálisan telt bal kamrai

8. táblázat
Számítások

$$FS = (Dd - Ds) / Dd$$

$$EF \text{ (M-mód)} = (Dd^2 - Ds^2) / Dd^2$$

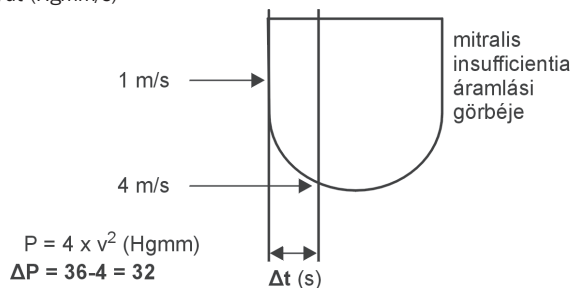
$$EF \text{ (Simpson, AQ)} = (EDV - ESV) / EDV$$

$$CSA = r^2 \times \pi$$

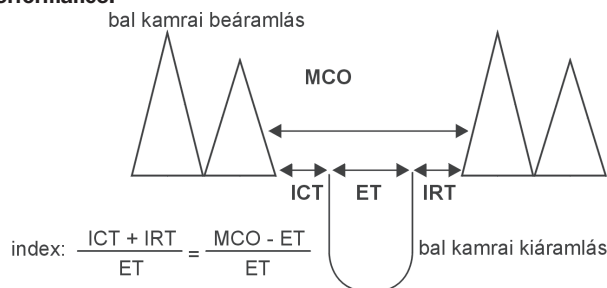
$$SV = CSA \times TVI \text{ (ml)}$$

$$CO = SV \times HR$$

$$\text{Kontraktilitás: } dP/dt \text{ (Hgmm/s)}$$

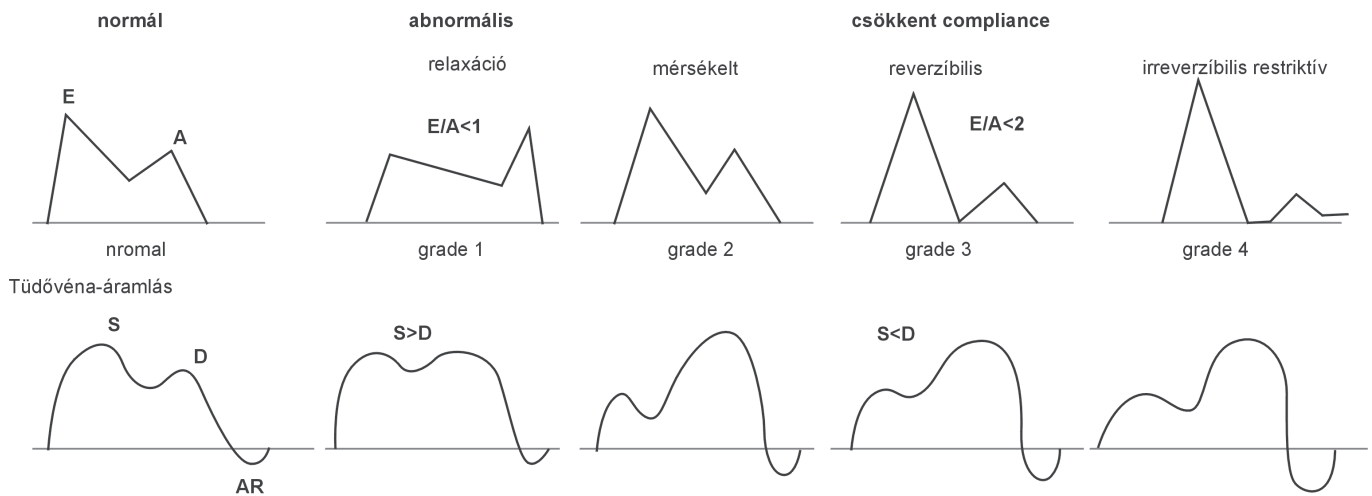


Myocardialis performance:

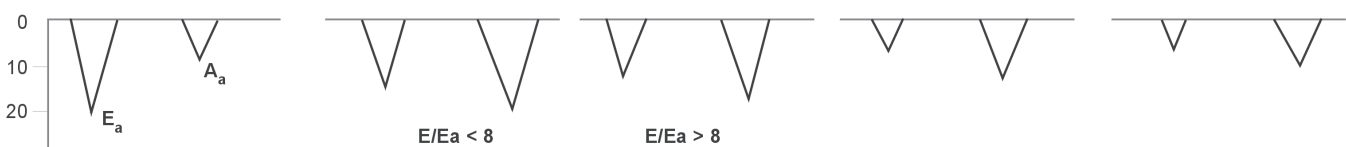


Rövidítések: FS: frakcionális rövidülés, EF: ejekciós frakció, Ds: balkamra-üreg systolés diaméter (mm), Dd: balkamra-üreg diastolés diaméter (mm), EDV/ESV: végdiastolés/systolés volumen, CSA: balkamra-kiramlás keresztmetszeti terület, SV: pulzustérfogat, CO: perctérfogat, HR: szívfrekvencia; ICT/IRT: izovolumetriás kontrakciós/relaxációs idő, ET: ejekciós idő, MCO: mitralis billentyű zárás-nyitási idő, P: nyomás, v: sebesség t: idő

Mitralis beáramlás (pulzatis Doppler sebesség görbe)



Szöveti Doppler: Doppler Tissue Imaging (mitralis anulus Doppler sebesség görbéje)



1. ábra. Diastolés diszfunkció értékelése

Rövidítések: E: gyors, korai bal kamrai beáramlási pályában mért telődési sebesség; A: pitvari kontrakció okozta telődési sebesség; a: mitralis anulus; S: systolés hullám; D: diastolés hullám; AR: pitvari systole okozta reverz áramlás

üregben mért vértérfogat arányát adja meg. Legegyszerűbb módszer az M-mód képen mért bal kamrai átmérőből egyszerűsített négyzetes térfogat-arányosítás alapján történő számolás. Nagy gyakorlatot igényelnek, időigényes, de pontosabb módszerek (Simpson, Aqustikus Quantificatio) is elérhetők (7, 11), melyek a kétdimenziós képen észlelt területből matematikai algoritmus alapján számítanak volument, és azok arányából számítják az ejekciós frakciót. A számított stroke-volumen, perctérfogat inkább az aktuális klinikai állapottal mutat szorosabb összefüggést (7, 11). A perctérfogatot a pulzustérfogat és a szívfrekvencia szorzata adja meg.

A diastolés funkció megítélése a bal kamrai beáramlás, a vena pulmonalis beáramlás, a mitralis anulus Doppler-technikával mért sebességértékeinek értékelése és egybevetése alapján állapítható meg (7, 10, 11). Elkülönítjük az aktív relaxáció zavarával kísért relaxációs zavart, mely során a kamra csak lassan tágul, így a beáramlás is lassú és elhúzódnó, ugyanakkor a pitvari kont-

rakció okozta telődés jelentősége megnő (E hullám kisebb, mint a kifejezetten A). A már compliance zavarával is kísért pszeudonormalizáció (E nagyobb, mint A hullám, de $E/Ea > 8$, időbeli hossz: $AR > A$) során az emelkedő töltőnyomásnak megfelelően növekvő sebességű, rövidülő időtartamú korai beáramlást észlelünk; látszólag E/A arány a normálisnak felel meg, de a mitralis anulus sebességének csökkenése már a tágulékonyág csökkenését jelzi, a pitvari kontrakció során a bal kamra már nem tud megfelelően tágulni, volument befogadni, így az áramlás reverz irányú lesz a vena pulmonalisok felé. Végül a legsúlyosabb a restriktív jellegű reverzibilis, majd fixált emelkedett töltőnyomással jellemzett forma ($E/A > 2$, $E/Ea > 8$), mely gyakran klinikailag is súlyos állapotú betegnél fordul elő (1. ábra) (7, 10, 11). Az egyes típusok megfelelő terápia hatására reverzibilitás esetén visszafejlődhetnek enyhébb formába.

A kontraktilitás megítélésében mitralis billentyű elégtelenség esetén a dP/dt meghatározása segíthet, 600

Hgmm/s alatti érték jelentős károsodásra utal (8. táblázat) (7). A kontraktilitásnak megfelelően az egységnyi nyomásváltozáshoz szükséges időváltozás aránya mutatja a mitralis regurgitációs sebesség-idő görbe ($p=4 \times v^2$) alapján az összehúzó képesség mértékét.

A myocardium performance index (MPI) értéke függ a bal kamrai systolés és diastolés funkció állapotától is, 0,5 feletti érték már kórosnak tekinthető (8. táblázat). Az energiaigényes, de effektív teljesítményt nem mutató izovolumetriás kontrakciós és relaxációs intervallum idejének arányát mutatja a szintén energiaigényes ejekciós időintervallumhoz képest (7, 11).

HYPERTONIÁVAL TÁRSULT ÁLLAPOTOK

Hypertoniás beteg echocardiográfiás vizsgálatokor mindig keresni kell az esetleges asszociált, gyakran társuló betegségeket, illetve annak jeleit.

Ezek közül is kiemelkedő jelentőségű a coronariabetegség jeleinek (regionális falmozgászavar) kimutatása nyugalomban, illetve stressz mellett (7, 15).

A gyakran hypertonia mellett kialakult coronariabetegség akut (falmozgászavar mellett mechanikus szövődmények is!) és krónikus szövődményeivel a klinikai gyakorlatban számolni kell (9. táblázat) (7).

További segítséget jelenthet az echocardiographia krónikus veseelégtelenség cardialis jeleinek kimutatásában (kifejezett koncentrikus hypertrophia, kalcifikáció jelei, pericardialis folyadékgyülem), illetve az aorta betegségeinek (aneurysma → dissectio: intima flap, valódi-állumen keresése) felismerésében (7).

9. táblázat

Hypertoniával társult ckoronariabetegség

- Angina pectoris (stabil)
- Akut coronaria szindróma (instabil angina, non-ST/ ST elevációs myocardialis infarctus – falmozgászavarok kimutatása)

Akut szövődmények	Krónikus CAD
<ul style="list-style-type: none"> • Pericardialis effúzió • Infarctus expansió • Szabad fali ruptura • Kamrai thrombus • Jobb kamrai infarctus • Akut mitralis regurgitáció • Kamrai septumruptura 	<ul style="list-style-type: none"> • Balkamra-aneurysma • Pseudoaneurysma • Krónikus remodelling • Fali thrombus • Mitralis regurgitáció • Ischaemiás cardiomyopathia

IRODALOM

1. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines, www.acc.org; www.americanheart.org; www.asecho.org. 1-96.
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure:fulltext (update 2005): The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the ESC; www.escardio.org: 1-45.
3. Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása: A hypertoniabetegség kezelésének szakmai irányelvei MOTESZ Magazin 2006/1. Supplementum; 8-23:31.
4. Kardiológiai útmutató 2007: Klinikai irányelvek kézikönyve, 2007; 117-155. CD melléklet: Echocardiographia, Cardiomyopathiák
5. Braunwald E. Heart Disease – A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th ed. W.B. Saunders Company, USA Philadelphia 1997; 53-108., 360-444., 807-823.
6. Farsang Cs, et al. A hypertonia kézikönyve, Medintel Kiadó, Budapest, 2002; 208-302., 529-533.
7. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography, 6th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005; 138-179., 214-245., 450-479., 545-555., 735-738.
8. Chambers J. Echocardiography in primary care, The Parthenon Publishing Group Limited, USA, New York, 1996; 31-44. , 59-62.
9. Lars Rydén (Ed):Prevention of Disease Progression Throughout the Cardiovascular Continuum:The Role of Adrenergic β -blockade, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2001; 1-15. ,69-79.
10. Lengyel M. Mindennapi echocardiographia, VivianCom-2002 Kft. Kaposvár, 2006, 11-47.
11. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. The Echo Manual, 2nd edition,Lippincott Williams and Wilkins, USA, Philadelphia 1999; 37-91., 153-169.
12. Rosei EL, Muiesan L. Hypertensive Left Ventricular Hyperthrophy: Pathophysiological and Clinical Issues. Blood Pressure 2001; 10:1-11.
13. Devereux RB, Dahlof B, Gerdtz E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hyperthrophy by losartan compared with atenolol:the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial. Circulation 2004; 110(11):1456-1462.
14. Drazner MH. The Transition From Hypertrophy to Failure: How certain are We? Circulation 2005; 112:936-938.
15. Nagy V. Hypertonia és ischaemiás szívbetege. Orvostovábbképző Szemle. Decemberi különszám 2006; 5-12.
16. Hein S, et al. Progression From Compensated Hypertrophy to Failure in the Pressure-Overloaded Human Heart: Structural Deterioration and Compensatory Mechanisms. Circulation: 2003; 107:984-991.
17. Yuda S, Khoury V, Marwick TH. Influence of wall stress and left ventricular geometry on the accuracy of dobutamine stress echocardiography. J Am Coll. Cardiology 2002; 40:1311-1319.

Vérnyomástereszték a cardiovascularis autonóm neuropathia diagnosztikájában: van-e jelentősége a kiindulási vérnyomásértékeknek?

Blood pressure tests in the diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy: are initial blood pressure values of importance?

Istenes Ildikó¹, Keresztes Katalin¹, Tündik András¹, Hermányi Zsolt¹, Putz Zsuzsanna¹, Vargha Péter¹, Kertész Tamás², Gandhi Rajiv³, Kempler Péter¹

¹Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ²MÁV Kórház, I. Sz. Belgyógyászat, Budapest,

³Diabetes Research Unit, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (3):132–136.

ÖSSZEFOGLALÁS A diabetes egyik gyakori, rossz prognózisú szövődménye a cardiovascularis autonóm neuropathia, melynek legismertebb és legelterjedtebb diagnosztikus eszköze a Ewing-féle öt cardiovascularis reflexteszt. Ezek sorába tartoznak a szimpatikus autonóm funkció megítélésére alkalmas ún. vérnyomástereszték, melyek során a felállást követő systolés, illetve a tartós kézizomfeszítést kísérő diastolés vérnyomásváltozásokat értékelik. Mivel a korai diagnózis alapvető fontosságú, igen fontos a tesztek helyes értékelése. Nincs adat az irodalomban arra nézve, hogy a tesztek kiértékelésekor figyelembe kell-e venni a betegek életkorát, illetve a kiindulási vérnyomásértékeket. A szerzők célja a vérnyomástereszték elvégzése során észlelt vérnyomásváltozások korral, valamint a kiindulási vérnyomással való esetleges összefüggésének vizsgálata volt 1-es és 2-es típusú diabeteses betegekben.

A szerzők százhuszonöt normalbűminűrás, antihypertensív gyógyszeres kezelésben nem részesűlő diabeteses beteget (58 T1DM, 67 T2DM beteg, átlagéletkor: $44,2 \pm 1,3$ év, férfi: 57, nő: 68) és 112 egészséges kontroll személyt (átlagéletkor: $39,4 \pm 1,2$ év, férfi: 38, nő: 74) vontak be a vizsgálatba. Az autonóm funkciót a standard cardiovascularis reflexteszt segítségével értékelték. A kiindulási vérnyomásértékek és a vérnyomástereszték során mért vérnyomásváltozások közötti összefüggések, valamint a tesztek korfüggésének elemzésekor Pearson korrelációt és többszörös regressziót alkalmaztak.

A felállást követő vérnyomásváltozás szignifikáns pozitív összefüggést mutatott ($r=0,326$, $p<0,001$) a kiindulási systolés vérnyomással, azaz a nagyobb kiindulási vérnyomásértékekhez kisebb vérnyomásesések tartoztak. Az összefüggés kortól, nemtől, BMI-től, dohányzástól, HbA1c-től, szérumkoleszterin- és -trigliceridértékektől független volt. A tartós kézizomfeszítés során mért kiindulási diastolés vérnyomások és vérnyomásváltozások között nem volt összefüggés a diabeteses csoportban ($r=0,036$, $p=0,69$), míg a kontroll csoportban a kiindulási diastolés vérnyomások és vérnyomásváltozások között szignifikáns pozitív kapcsolat állt fenn ($r=0,306$, $p=0,001$), melyet a kor, a nem a BMI és a dohányzás nem befolyásolt. A vérnyomásváltozások és a betegek életkora között nem volt szignifikáns összefüggés.

Az adatok alapján a felállást kísérő vérnyomásváltozások értékelését befolyásolhatja a kiindulási vérnyomásértékek nagysága, valamint a már meglévő paraszimpatikus károsodás jelenléte, így a szimpatikus autonóm károsodás prevalenciája alulbecsűlhető. Nem javasolt az orthostaticus hypotonia egyedűli tesztként történő alkalmazása a neuropathia diagnosztikájában. További, nagy esetszámű vizsgálatok szükségesek az észlelt összefüggések klinikai relevanciájának megítélésére.

Kulcsszavak: cardiovascularis autonóm neuropathia, orthostaticus hypotonia, orthostaticus hypertonia, cardiovascularis reflexteszt, diabetes mellitus

Levelezési cím:

Dr. Istenes Ildikó
Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi kar,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika,
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Betegek és módszerek
Eredmények
Megbeszélés

RÖVIDÍTÉSEK

AN	autonóm neuropathia
CAN	cardiovascularis autonóm neuropathia
DM	diabetes mellitus
T1DM	1-es típusú diabetes mellitus
T2DM	2-es típusú diabetes mellitus

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ez a munka az MDT és az ETT 04/2006 támogatásával készűlt.

SUMMARY Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) represents a serious complication of diabetes. Although new techniques have become available, the assessment of CAN from the combined results of the five conventional tests (the so-called Ewing tests) still forms the core of diagnosis. Sympathetic function is assessed by the blood pressure (BP) tests that include the measurement of changes in systolic BP after standing up and changes in diastolic BP during sustained handgrip. The proper evaluation of these tests is very important, since it is good to have an early diagnosis. It has not been studied up to now, whether age or initial BP values have an influence on the results of the BP tests. The aim of this study was to answer this question examining a group of Type 1 and Type 2 diabetic patients.

One hundred and twenty-five (58 type 1 diabetic, 67 type 2 diabetic) patients and 112 healthy control subjects (mean age: $39,4 \pm 1,2$ years, male: 38, female: 74) were recruited into the study. Diabetic patients (mean age: $44,2 \pm 1,3$ years, male: 57, female: 68, mean duration of diabetes: $10,9 \pm 0,86$ years, mean HbA1c: $8,31 \pm 0,2\%$) had no history of hypertension and had normalbuminuria. The autonomic function was evaluated by the five standard cardiovascular tests. Pearson correlation and multiple regression analysis were used to assess the association between initial BP values and BP changes during the tests and to evaluate the age dependency of them.

There was a significant positive correlation between orthostatic hypotension and initial systolic BP ($r=0,326$, $p<0,001$) in the diabetic group, which means that higher initial values were associated with smaller decrease in systolic BP. This correlation was independent of age, gender, BMI, smoking, HbA1c, serum triglyceride and total cholesterol parameters. Diastolic BP changes during sustained handgrip did not correlate with initial values in the diabetic group, while there was a significant positive correlation ($r=0,306$, $p=0,001$) in the control group (independent of age, gender, BMI and smoking). There was no significant correlation between age and BP changes.

The data suggest that BP changes after standing up can be influenced by initial BP values and the underlying parasympathetic autonomic neuropathy, and, as consequence, the prevalence of sympathetic autonomic neuropathy can be underestimated. Therefore orthostatic hypotension should not be used as a single test in the diagnosis of autonomic neuropathy. Whether or not this observation is of clinical relevance and should be considered during the evaluation of cardiovascular reflex testing needs to be clarified in large-scale prospective studies.

Key-words: cardiovascular autonomic neuropathy, orthostatic hypotension, orthostatic hypertension, cardiovascular reflex testing, diabetes mellitus

adatokat találunk az irodalomban (2, 5-7), a szimpatikus tesztekkel kapcsolatban nincs erre utaló adatunk. Nem tisztázott továbbá az sem, hogy a szimpatikus tesztek esetében a vérnyomásváltozások értékelésekor figyelembe kell-e venni a kiindulási vérnyomásértékeket.

Vizsgálatunkban az egyes tesztek életkorfüggőségét és az ismert cardiovascularis rizikófaktorokkal való összefüggését elemeztük, valamint azt, hogy a kiindulási vérnyomásértékek és a vérnyomásváltozások között fennáll-e valamilyen kapcsolat.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Százhuszonöt diabeteses beteg (58 T1DM, 67 T2DM, átlagéletkor: $44,2 \pm 1,3$ év, férfi: 57, nő: 68) és 112 egészséges kontroll személy (átlagéletkor: $39,4 \pm 1,2$ év, férfi: 38, nő: 74) adatait dolgoztuk fel, akik 1999 és 2004 között a Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Sz. Belgyógyászati Klinika Neuropathia Laboratóriumában neuropathiavizsgálaton vettek részt. Az ebben az időszakban a laboratóriumban vizsgált több ezer beteg közül azokat választottuk be a tanulmányba, akik esetében nem szerepelt hypertonia és egyéb, autonóm funkciót potenciálisan befolyásoló betegség az anamnézisben, továbbá normalbuminuriások voltak. (A 24 órás vizeletgyűjtés során ürített albumin mennyisége nem haladta meg a 30 mg-ot.)

Az autonóm funkciót a Ewing-féle öt standard cardiovascularis reflexteszt segítségével értékeltük. A felállás-teszt során 10 perc fekvést követően mértük meg a systolés vérnyomást nyugalmi helyzetben (0. perc), valamint a felállást követő 1., 2. és 5. percen. Valamennyi teszt esetében a normális eredményt 0 ponttal, a határértéket 1 ponttal, a kórosat 2 ponttal értékelve, a pontokat összesítve kapjuk a CAN súlyosságát jellemző score-értéket. Az egyes tesztek normális, határ- és kóros értékeit, valamint az autonóm score leírását az 1. táblázatban tüntettük fel.

Az adatok feldolgozásakor Statistica Software-t használtunk. A kontrolllok

BEVEZETÉS

A cardiovascularis autonóm neuropathia (CAN) a diabetes egyik gyakori és rossz prognózisú szövődménye, melynek jelenléte autonóm neuropathiával nem rendelkező betegekhez viszonyítva ötszörös halálozással jár diabetesesekben és krónikus májbeteggekben egyaránt. Az emelkedett halálozás hátterében számos tényező áll, mint például a tünetmentes myocardialis ischaemia és infarctus, a súlyos kamrai arrhythmia, a hirtelen keringés és légzésleállás és egyéb, még nem ismert okok. Az autonóm neuropathia diagnosztikájában mérföldkövet jelentett a cardiovascularis reflextesztek alkalmazása, melyeket 1973-tól kezdődően vezettek be a klinikai gyakorlatba (1). A tesztek az azóta kidolgozott újabb módszerek (mint például a szívfrek-

vencia-variabilitás elemzése) elterjedése ellenére sem veszítettek jelentőségükből. A ma standard teszteként, illetve Ewing-teszteként ismert cardiovascularis reflextesztek megfelelőek az CAN napi klinikai gyakorlatban történő vizsgálatára és egyúttal kielégítik a tudományos igényeket is. Az öt teszt két csoportra osztható: a szívfrekvencia-tesztek során – melyek elsősorban a paraszimpatikus rendszert értékelik – a mélylégzést, felállást és a Valsalva-mánővert kísérő szívfrekvencia-változásokat elemezzük, a vérnyomás-tesztek esetében – melyek döntően a szimpatikus károsodás megítélésére alkalmasak – a felállást és tartós kézizomfeszítést kísérő systolés és diastolés vérnyomásváltozásokat értékeljük (2, 3, 4). A mélylégzés-teszt egyértelműen korfüggő, a másik két paraszimpatikus teszt esetében ellentmondásos

1. táblázat**Az autonóm tesztek normál értékei**

a			
	Normálérték (0 pont)	Határérték (1 pont)	Kóros érték (2 pont)
Paraszimpatikus tesztek: szívfrekvencia-változásokon alapulnak			
Mélylégzés-teszt (ütés/min)	≥ 15	11–14	≤10
Valsalva-hányados	≥1,21	1,11–1,20	≤1,10
Felállás-teszt (30/15 hányados)	≥1,03	1,01–1,03	≤1,00
Szimpatikus tesztek: vérnyomásváltozásokon alapulnak			
Orthostaticus vérnyomás- esés (Hgmm)	≤10	11–29	≥30
Kézizomfeszítés teszt (Hgmm)	≥16	11–15	≤10
b			
A tesztekre kapott pontok összege		Autonóm neuropathia (AN) foka (score)	
0-1 pont		AN nem áll fenn	
2-3 pont		AN enyhe jelei	
4-6 pont		AN kifejezett jelei	
7-10 pont		AN súlyos jelei	

és a betegcsoport adatait kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze. A kiindulási vérnyomásértékek és a vérnyomásteresztések során észlelt vérnyomásváltozások közötti összefüggések, valamint a tesztek korfüggésének elemzésekor Pearson-korrelációt és többszörös regressziót alkalmaztunk. A „regresszió az átlaghoz” (regression to the mean phenomenon) jelenség torzító hatásának kiküszöbölése céljából a kiindulási és végső vérnyomásértékek átlaga és a vérnyomásváltozás közti összefüggést vizsgáltuk.

EREDMÉNYEK

A vizsgálatba bevont diabeteses betegek közül 38 (30,4%) (nyolc T1DM, harminc T2DM) esetben igazolódott az autonóm neuropathia jelenléte. 34 beteg esetében (nyolc T1DM, 26 T2DM) csak paraszimpatikus károsodás volt jelen, és két T2DM betegnél állt fenn izolált szimpatikus AN. További két T2DM betegnél volt kimutatható a szimpatikus és paraszimpatikus rendszert együttesen érintő autonóm károsodás. A csak paraszimpatikus AN-ban szenvedő betegek teszteredményeinek megoszlását a 2. táblázatban tüntettük fel.

A mélylégzést, a Valsalva-manővert és a felállást követő szívfrekvencia-változások, valamint a tartós kézizomfeszülést kísérő diastolés vérnyomásváltozások szignifikánsan alacsonyabban (kórosabbak) voltak a betegcsoportban a kontrollokhoz képest, míg a

felállást követő systolés vérnyomásesés mértéke szignifikánsan nagyobbak bizonyult a kontrollokhoz képest (3. táblázat). Az összefüggések kortól, nemtől és BMI-től függetlenek voltak.

A tesztek korral való összefüggését a 4. táblázatban tüntettük fel. A diabeteses betegekben a tesztek többsége szignifikáns negatív kapcsolatban állt az életkorral, de a nemre és a cardiovascularis rizikófaktorokra való standardizálást (többszörös regresszió analízis) követően ez az összefüggés a Valsalva- és a felállás-teszt esetében már nem volt igazolható. A kontrollcsoportban talált összefüggéseket nem befolyásolta az említett tényezőkre való standardizálás. A felállást követő vérnyomásesés és az életkor között egyik csoportban sem volt szignifikáns összefüggés.

A kiindulási vérnyomások és vérnyomásváltozások összefüggésének elemzésekor a diabeteses csoportban a kiindulási systolés vérnyomások és a felállást követő vérnyomásváltozások között szignifikáns pozitív kapcsolatot találtunk, azaz a nagyobb kiindulási vérnyomásértékekhez a felállást követő kisebb vérnyomásesések tartoztak ($r=0,326$, $p<0,001$). Az összefüggés kortól, nemtől, BMI-től, dohányzás-

2. táblázat**Az egyes cardiovascularis reflextesztek eredményeinek megoszlása a csak paraszimpatikus autonóm neuropathiában szenvedő betegekben (n=34)**

Teszt eredmény (score)	Paraszimpatikus tesztek			Szimpatikus tesztek	
	Mélylégzés-teszt	Valsalva-manőver	Felállásteszt (30/15 hányados)	Kézizomfeszítés-teszt	Orthostaticus vérnyomásesés
Kóros (2)	31	4	4	0	0
Határérték (1)	2	5	1	2	1
Normális (0)	1	25	29	32	33

3. táblázat**A diabeteses és kontrollcsoport teszteredményeinek összehasonlítása**

	Diabeteses betegek (n=125)	Kontrollszemélyek (n=112)	P-érték <
Mélylégzés-teszt (ütés/min)	15,64	19,43	0,001
Valsalva-hányados	1,43	1,56	0,001
Felállásteszt (30/15 hányados)	1,19	1,29	0,001
Orthostaticus vérnyomásesés (Hgmm)	-1,8	-0,18	0,01
Kézizomfeszítés-teszt (Hgmm)	23,06	25,71	0,001

4. táblázat

A tesztek korral való összefüggése a diabeteses és kontrollcsoportban standardizálás előtt és standardizálás után

Cardiovascularis reflexesztek	Diabeteses betegek (n=125)		Kontrollszemélyek (n=112)	
	Nem standardizált	Standardizált *	Nem standardizált	Standardizált **
Mélylégzésteszt	r=-0,562 p<0,001	t=-3,098 p<0,01	r=-0,387 p<0,001	t=-4,182 p<0,001
Felállásteszt (30/15 hányados)	r=-0,362 p<0,001	t=-1,677 N.S.	r=-0,336 p<0,001	t=-3,892 p<0,001
Valsalva-hányados	r=-0,330 p<0,001	t=-1,942 N.S.	r=0,008 N.S.	
Kézizomfeszítés-teszt	r=-0,293 p=0,001	t=-3,120 p<0,01	r=-0,230 p<0,05	t=-2,062 p<0,001
Orthostaticus vérnyomásesés	r=-0,03 N.S.		r=0,038 N.S.	

*: nemre, BMI-re, dohányzásra, HbA1c-re, se trigliceridre és koleszterinre való standardizálás után

***: nemre, dohányzásra, BMI-re való standardizálás után

tól, HbA1c-től, szérumkoleszterin- és -trigliceridértékektől független volt. A szimpatikus autonóm neuropathia esetleges torzító hatásának kiküszöbölése érdekében az összefüggést megvizsgáltuk a csak paraszimpatikus AN-ban szenvedő betegek (n=34) esetében is. Az így kapott eredmény alapján az összefüggés még egyértelműbbnek bizonyult ($r=0,6027$, $p<0,0001$), viszont eltűnt, amikor a normális autonóm funkcióval rendelkező diabeteses betegek (n=84) körében vizsgáltuk ugyanezt az összefüggést ($r=0,1286$, $p=0,244$). A tartós kézizomfeszítés során mért kiindulási diastolés vérnyomások és vérnyomásváltozások között nem találtunk összefüggést a diabeteses csoportban ($r=0,036$, $p=0,69$), míg a kontrollcsoportban a kiindulási diastolés vérnyomások és vérnyomásváltozások között szignifikáns pozitív kapcsolat állt fenn ($r=0,306$, $p=0,001$), melyet a kor, a nem és a dohányzás nem befolyásolt.

MEGBESZÉLÉS

A vizsgálatba bevont diabeteses betegek körében igazolt autonóm neuropathia gyakorisága megfelel a nemzetközi irodalomban található adatok többségének, melyek az AN prevalenciáját 20 és 40% közé becslik (2, 8-11). Az autonóm károsodás elsősorban a paraszimpatikus rendszert érin-

tette (ezen belül is a mélylégzés-teszt volt a legtöbb esetben kóros), mely alátámasztja azt a jól ismert megfigyelést, hogy a paraszimpatikus károsodás általában korán jelentkezik, megelőzve a szimpatikus neuropathiát (11-13).

Az autonóm neuropathia prevalenciájának vizsgálata során fontos kérdés a vizsgáló módszerek, jelen esetben a standard cardiovascularis reflexesztek életkorfüggőségének a kérdése. A mélylégzés-teszt egyértelműen korfüggő, a többi teszttel kapcsolatban elmentmondásosak az irodalmi adatok (2, 5-7). Saját eredményeink is igazolták a mélylégzés-teszt korfüggőségét mindkét csoportban, és azt is igazoltuk, hogy ez a kapcsolat az ismert cardiovascularis rizikófaktoroktól (nem, BMI, dohányzás, se-TG, se-chol és HbA1c a diabeteses betegeknél) független. A felállást, illetve a Valsalva-manővert kísérő szívfrekvencia-változások korral való összefüggését azonban megszüntette az említett rizikófaktorokra való standardizálás. Ez magyarázattal szolgálhat arra, hogy miért ellentmondásosak az irodalmi adatok, hiszen a cardiovascularis rizikófaktorok szerepe az életkorral nő. A tartós kézizomfeszítést kísérő diastolés vérnyomásváltozásokat értékelő, ún. handgrip-teszt a fenti paraméterektől függetlenül is korfüggőnek bizonyult mindkét csoportban (az életkor előrehaladtával csökken a diastolés vérnyo-

más-emelkedés mértéke), a felállást követő vérnyomásváltozások azonban nem mutattak összefüggést a korral egyik csoportban sem. Ezen eredmények alapján a mélylégzés-teszt és a handgrip-teszt értékelésekor érdemesnek tűnik figyelembe venni a beteg életkorát is.

A kontrollcsoportban a handgrip-teszt során mért kiindulási diastolés vérnyomásértékekhez nagyobb diastolés vérnyomásváltozások tartoztak; az ép autonóm innervációt figyelembe véve ez a megfigyelés volt várható. Hasonló összefüggést nem találtunk a diabeteses csoport adatait elemezve, mely valószínűleg az autonóm diszfunkció fennállásával magyarázható.

A felállásteszt során mért magasabb kiindulási systolés vérnyomásokhoz nemtől, kortól és BMI-től függetlenül kisebb vérnyomásesések tartoztak a diabeteses csoport egészében, illetve a csak paraszimpatikus autonóm neuropathiában szenvedő diabetesesekben. A normális autonóm funkcióval rendelkező diabetesesekben, illetve a kontrollcsoportban nem állt fenn ilyen összefüggés, ennek oka, hogy esetükben orthostaticus vérnyomásesés egyáltalán nem volt kimutatható. A paraszimpatikus autonóm neuropathiában szenvedő diabeteses betegek esetében mért kevésbé kifejezett orthostaticus hypotonia ellentmondásos leletnek tűnhet. Ugyanakkor, egy korábbi vizsgálatunkban hypertóniával szövődött 2-es típusú diabeteses beteg 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozása során mért adatainak elemzésekor azt találtuk, hogy a systolés és diastolés hypertóniás időindexek szoros összefüggést mutattak a paraszimpatikus neuropathia súlyosságával. Ezért az összefüggésért valószínűleg a paraszimpatikus autonóm neuropathia következményeként fellépő relatív szimpatikus túlsúly lehetett a felelős (14). Egy 2001-ben megjelent normotóniás diabeteses betegek körében végzett tanulmány az autonóm neuropathia egy újabb szövődményéről számolt be, nevezetesen az orthostaticus hypertóniáról, mely lehet az autonóm diszfunkció korai jele, illetve a későbbi hypertonia előfutára. A szerzők szerint a jelenség hátterében állhat egyrészt az

ún. vascularis adrenerg hiperszenzitivitás, másrészt elképzelhető, hogy a felállást követő túlzott mértékben csökkent vénás visszaáramlás következtében kialakult kezdeti csökkent verőtérfogatot egy túlkompenzált katecholaminkiráramlás követ (15, 16). Az irodalmi adatokkal összhangban adatainkból is kitűnik, hogy a cardiovascularis autonóm neuropathia korai szakaszát elsősorban paraszimpatikus funkciókiesés jellemzi a betegek meghatározó többsége esetében. Ezek alapján feltételezzük, hogy a paraszimpatikus diszfunkció következtében létrejött relatív szimpatikus túlsúly a felelős a magasabb kiindulási systolés vérnyomásért és az ahhoz tartozó kevésbé kifejezett orthostaticus hypotoniáért ezekben a betegekben.

A cardiovascularis autonóm neuropathia a diabetes egyik rossz prognózisú szövődménye, ezért a korai diagnózis alapvető fontossággal bír. Ennek érdekében elengedhetetlen az öt cardiovascularis reflexteszt helyes értékelése. A mélylégzéstezt és a felállást követő vérnyomásváltozások mérése a két legegyszerűbb, a betegágy mellett is elvégezhető teszt az autonóm funkció felmérésére. A mélylégzéstezt esetében érdemes figyelembe venni a beteg életkorát, mellyel elkerülhetjük az autonóm diszfunkció prevalenciájának túlbecslését. A felállást kísérő vérnyomásváltozások értékelését befolyásolhatja az antihypertensív gyógyszeres kezelés, mely a jelen vizsgálatot nem zavarta, hiszen a betegek a kórelőzményi adatok alapján normotóniások vol-

tak és nem szedtek vérnyomáscsökkentő gyógyszereket. Adataink alapján a vérnyomásváltozásokra a kiindulási vérnyomásértékek nagysága és a már meglévő paraszimpatikus károsodás jelenléte is hatással van, mely utóbbi következtében az autonóm károsodás prevalenciáját alulbecsülhetjük. Ennek alapján semmiképpen sem javasolt az orthostaticus hypotonia egyedüli tesztként történő alkalmazása a neuropathia diagnosztikájában. További, nagy esetszámú vizsgálatok szükségese azonban az észlelt összefüggések klinikai relevanciájának megítélésére.

Irodalom

1. Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J* 1973; 4:584-586.
2. Ewing DJ, Marty CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experiences in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8:7491-498.
3. Jermendy Gy, Kempler P, Kerényi Zs, Keresztes K, Tamás Gy, Tislér A. Az autonóm neuropathia klinikai képe, diagnosztikája és terápiája. In: Kempler P (szerk). *Neuropathiák*. Springer, Budapest, 1996; 73-118.
4. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988; 592-595.
5. Wieling W, Van Brederode JFM, De Rijk LG, BOrst C, Dunning AJ. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologia* 1982; 22:163-166.
6. Clark CV, Mapstone R. Age-adjusted normal tolerance limits for cardiovascular autonomic function assessment in the elderly. *Age Ageing* 1986; 15:221-229.
7. Kennedy WR, Navarro X, Sakuta M, Mandell H, Knox CK, Sutherland DER. Physiological and clinical correlates of cardiorespiratory reflexes in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1989; 12:399-408.
8. Ziegler D, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic nerve dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 908-911.
9. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q et al. Epidemiologica correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989; 38:1456-1461.
10. O'Hare JA, Abuaisha F, Geoghegan M. Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics. *Ir.Med.Scic* 1994; 163:132-135.
11. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, Kerényi Zs, Tamás Gy, Ward JD, Fuller JH and the EURODIAB IDDM Complications Study Groups. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetic Medicine* 2002; 19:900-909.
12. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 339-383.
13. Keresztes K, Istenes I, Hermányi ZS, Vargha P, Barna I, Kempler P. Risk factors of autonomic and sensory nerve dysfunction in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2213-2214.
14. Istenes I, Keresztes K, Hermányi ZS, Gyarmati G, Vargha P, Kempler P. A szívfrekvencia variabilitás és a hypertonia összefüggése 2-es típusú cukorbetegségben. *Diabetologia Hungarica* 2002; 10:15-22.
15. Yoshinari M, Wakisaka M, Nakamura U, Yoshioka M, Uchizono Y, Iwase M. Orthostatic hypertension in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:1783-1786.
16. Benowitz NL, Zevin S, Carlsen S, Wright J, Schambelan M, Cheitlin M. Orthostatic hypertension due to vascular adrenergic hypersensitivity. *Hypertension* 1996; 28:42-46.

A tudomány vonzásában

Életmű gyógyszerhatásokról: a „mélyreásó” és az interdiszciplináris kutatás dilemmája az idézettség és az impakt faktor megvilágításában

Attracted by Science

Life-product about drug effects: dilemma between deep-cavating and interdisciplinary research in the light of citedness and impact factor

Radó János

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (3):137–152.

ÖSSZEFOGLALÁS Szerző *impakt faktor* és *idézettség* elemzést és önértékelést végzett életművének zömét alkotó 270 publikációjának felhasználásával. A diuretikumok majd egyéb gyógyszerek hatásait és ártalmait vizsgálta ezekben a közleményekben. Témáit a következő 7 csoportba sorolta: 1. diuretikumok, 2. kortikoszteroidok, 3. antidiuretikumok, 4. káliumkiválasztás, 5. kalcium- és foszfát kiválasztás, valamint acidifikálás, 6. laboratóriumi és 7. izotópos kutatások. Az *impakt faktor* és *idézettség* összefüggéseinek vizsgálatára 125 e témákra vonatkozó közleménye bizonyult alkalmasnak. Szoros összefüggés nem volt megállapítható az *impakt faktor* és az *idézettség* között sem a 7 kutatott téma együttes, sem a részekre bontott változatokban való elemzésével. Így nem volt szoros összefüggés az *impakt faktor* és az *idézettség* között a 7 kutatott témából kiemelt „12 legjelentősebb közlemény” vizsgálatakor. Szerző arra a következtetésre jutott, hogy a *nem* magas *impakt faktorú* közleményeknek és témáknak is jelentős *idézettsége* lehet, ezért a kevésbé értékes lapban való közlés esetén is „*átjöhet*” az üzenet és prioritás érvényesülése ilyen körülmények között sem reménytelen. Ezen mérőszámok figyelembevételével az is kiderült, hogy az egy témában való „*mélyreásó*” kutatás nem szükségképpen a legsikeresebb, mert olykor egy *interdiszciplináris* (multidiszciplináris) felismerés az eredményesebb. Úgy tűnik, hogy minden tudományos kutatás fontos és még a – látszólag – sikertelen témák is (mint pl. a Szerző esetében a *thiazidok* és a *furosemid* kombinációjának vese hatása) később ismertté lesznek, és ez áldás lehet a betegek javára.

Kulcsszavak: gyógyszerhatás, mélyreásó kutatás, interdiszciplináris kutatás, *impakt faktor*, *idézettség*, önelemzés, önértékelés

SUMMARY Analysis and self-assessment was performed using 270 publications the major part of the life-product of the author. Effects and drug-induced disorders of diuretics and other compounds were studied in these articles. Topics were classified in 7 groups as follows: 1. diuretics, 2. corticosteroids, 3. antidiuretics, 4. potassium excretion, 5. calcium and phosphate excretion as well as renal acidification, 6.-7. laboratory and isotope investigations. 125 publications concerning the above topics proved to be suitable for the analysis of the interrelationships between *impakt faktor* and *citedness*. A close correlation between *impakt faktor* and *citedness* could not be shown in the 7 grouped topics by the mathematical analysis of either as a whole or in parts. So, there was no close correlation between the *impakt faktor* and *citedness* when studying the „12 most significant publications” extracted from the 7 grouped topics. Author concluded that significant *citedness* can be associated with articles and topics with low *impakt faktor*, therefore „the message” can be taken even when publishing in a lower valued journal, therefore the achievement of priority is not hopeless even in such circumstances. It turned out on the basis of these indices that the „deep-cavating” research is not necessarily the most successful one, as sometimes an interdisciplinary approach may be more promising. Apparently, every scientific effort is important and the „unsuccessful topics” in the beginning, may have later more merits (as in the case of the author with the renal effect of the combination of thiazide compounds and furosemide), which may serve the benefit of the patients.

Key-words: drug effects, deep-cavating research, interdisciplinary studies, *citedness*, *impact factor*, self-analysis, self-assessment

Levelezési cím:

Dr. Radó János
1065 Budapest, Hajós utca 25.
e-mail: janosrado@axelero.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Módszer
Elemzés
Értékelés és megbeszélés
Függelék

IF= *impakt faktor*;
ID= idézet független idézőtől

ADDENDUM

Ezt a munkát Szüleim emlékének ajánlom.
Nagyon akarták, hogy orvos legyek.

BEVEZETÉS

Korábbi orvostörténelmi megszólalásaim után (I-VIII) elhatároztam, hogy közreadom 52 éves tudományos működésem elemző önértékelését. A közreadást abban a reményben teszem, hogy ez az (ön)elemzés hozzájárulhat egy követendő tudományos magatartás, illetve tudományos módszer kialakításához, s melyből, valamely használható tanulság talán a mai tudósképzés szempontjából is levonható. Ebben az elemzésben döntően azok a megfigyelések és vizsgálatok szerepelnek, melyek a gyógyszerhatás, -mellékhatás és -ártalom (nem kívánatos gyógyszer hatások, gyógyszerkárosodások, gyógyszerek okozta megbetegedések) összefüggéseire vonatkoznak. Ezek a tudományos működésem nagyobb részét kitevő, az ún. *nephroendokrin farmakológia* tárgykörébe sorolhatók. Úgy gondolom, hogy egy ilyen életmű, akár a „mélyreásó” és az ún. interdiszciplináris (multidiszciplináris) kutatás ellentétpárjában is állást foglalhat. A közlemények független idézettsége és impakt faktora az alapja mindenfajta összehasonlításnak.

MÓDSZER

Az alábbiakban életművemből, 330 nyomtatásban megjelent tudományos dolgozat, illetve könyvrészletből (mely a Magyar Tudományos Akadémia honlapján megtekinthető), elemzésre kerül a *gyógyszerhatások és ártalmak kutatásából álló 270 munkám* (82%). A jelen feldolgozásban a 182,385-et kitevő impakt faktorból 163,820 (89,8%), az 551-et kitevő független idézetből 459 (83,3%) szerepel. A 330 összes munkámból 135-nek volt impakt faktora és 134-nek idézettsége (41%). A jelen feldolgozásban 270 műből 123 impakt faktoros cikk és 125 idézett közlemény (45%) szerepel.

A láncszerűen egymásba kapcsolódó interdiszciplináris munkásságot a következő gyógyszercsoportokra vonatkozó kutatásokra lehet (a tényleges történelmi időrendi sorrendet nagyjából követve) felosztani:

1. diuretikumok,
2. kortikoszteroidok,
3. antidiuretikumok,
4. kálium anyagcserére ható szerek,
5. kalcium-foszfát anyagcserére ható szerek (helytakarékosági okokból beleértve a renalis tubularis acifikálást is),
6. laboratóriumi próbákra és
7. az izotóp nephrográfiára ható szerek.

Ebben a sorrendben tárgyaljuk majd a jelentősebb megállapításokat, bár van olyan táblázat ahol majd az *idézettség* sorrendjében szerepel ez a 7 tudományterület. E közleményben szereplő *impakt faktor számok és idézettség* az MTA honlapján a Köztestületi Publikációs Adattárban a szerző keresésével lelhetők fel. Hangsúlyozni kívánjuk azonban, hogy az MTA által megadottól eltérőleg, jelen munkánkban kizárólag *független* idézeteket vettünk figyelembe, statisztikánkban önidézet tehát nem szerepel.

Az orvostörténelmi részben (lásd alább) jeleztük, hogyan kerültek a diuretikumokból kiinduló tudományos tevékenységembe a *kortikoszteroidok*. Immunszuppresszív hatásuk révén *várakozólag* előidézett infektológiai következményük volt a herpes zoster járvány és meningoencephalitis fellépése. Ezek leírása és a víruskutatás a történelmi sorrend miatt a diuretikumokhoz (után) nyert besorolást. A *glibenclamid* diuretikus hatása miatt igazából a diuretikumok közé lenne sorolandó. Mégsem itt szerepel, mert a *hatástani* antidiabetikum glibenclamidtól is antidiuretikus hatást vártunk kezdetben, miután ezek a vegyületek általában antidiuretikusak. Egy

másik vegyület, ami viszont diuretikumnak indult, de hatástaniilag antidiuretikummá vált a diazoxid, (a hipertensív krízis gyógyszere) ugyanebben az antidiuretikum csoportban szerepel.

A *„függelékben”* a 7 tudományterület egymásutánban szerepel („történelmi” sorrendben, ahogy a medikusoromban elkezdett, a diuretikumokkal kapcsolatos kutatásokból kiindulva más, interdiszciplináris-multidiszciplináris területekre eljutottam) „*Új megállapítások; elméleti és klinikai jelentőség*” címen a legfontosabbakat soroljuk fel, majd az idetartozó irodalmat. Helytakarékosági okokból a szerző nem minden megállapítása szerepel tehát az „*Új megállapítások; elméleti és klinikai jelentőség*” felsorolásban, mely az irodalmi hivatkozásokban való böngészéssel megtalálható.

A statisztikai elemzésben standard matematikai eljárásokat használtunk (Középtérték + standard deviatio, t-próba, regresszió számítás).

Az irodalom listában a magyar szakirodalom egy részében a közleménycímek angol nyelvűek. Ez az Akadémiai honlapnak felel meg ahová a Pub Med adatbázisból került importálásra.

ELEMZÉS

A 7 kutatott téma, azok idézettségi sorrendje és a témákhoz tartozó irodalmi hivatkozási tartomány az *I/A táblázatban* látható.

A témához tartozó jelentősebb megállapítások és a részletes Irodalom a Függelékben lelhető fel.

Ha megtekintjük az *I/B táblázatban* az idézettségi sorrendben rendezett 7

1A táblázat
7 kutatott téma

Sorrend	Idézettségi sorrend (I.1/b táblázat)	Kutatott témák	Irodalom: hivatkozási tartomány
I	5	diuretikumok	1-34
II	1	szteroidok	35-41
III	3	antidiuretikumok	42-128
IV	7	kálium	129-212
V	4	kalcium, P, acidifikálás	213-242
VI	6	laboratóriumi kutatások	243-259
VII	2	izotóp	260-270

1B táblázat**7 kutatott téma összesen 270 közleményének összegezett idézési és impakt faktor adatai**

	Összeg
Kutatott témák 1-7	7
Idézetszám/idézett cikk	3,6720
Össz idézetszám	459
Idézett cikkek száma	125
Összes cikk száma	270
Impakt faktor	163,820
Impakt faktor/idézett cikk	1,311

1C táblázat**7 kutatott téma összesen 270 közleményének részletes idézési és impakt faktor adatai**

Idézett-ségi sor-rend	Kutatott témák	Idézet-szám/idézett cikk	Össz-idézet-szám	Idézett cikkek száma	Összes cikk száma	Impakt faktor	Impakt faktor/idézett cikk
1.	szteroidok	20,66	62	3	7	5,084	1,695
2.	Izotóp	6,80	34	5	11	8,248	1,650
3.	Antidiuretikumok	5,88	265	45	87	77,995	1,812
4.	Kalcium, P acidifikálás	3,00	15	5	30	3,47	0,694
5.	diuretikumok	2,00	16	8	34	16,813	2,101
6.	laboratóriumi kutatások	1,27	14	11	17	10,928	0,953
7.	kálium-kiválasztás	1,10	53	48	84	41,282	0,860

1D táblázat**2 csoportra bontott 7 kutatott téma (I=1.-3. ill.II:=4.-7.) összegezett idézési és impakt faktor adatai (középtérték+ standard deviatio)**

Csoport	Kutatott témák	Átlagos idézet-szám/idézett cikk	Átlagos impakt faktor/ idézett cikk
I.	1.-3	11,11 ±8,280	1,719 ± 0,008
II.	4.-7.	1,84 ± 0,865	1,152 ± 0,640
szignifikancia 1.-3 vs 4.-7.		p<0,05	p>0.05

kutatott téma adatait látható, hogy az idézetek számában milyen jelentős különbség van az egyes témák között (pl. az első helyen álló szteroidok téma 20,66 idézet/cikk, illetve az utolsó helyen álló kálium téma 1,1 idézet/cikk).

Impakt faktorban viszont csupán minimális különbséget látunk: az első 4 témában 1,65 és 2,1 közötti ingadozást, a következő 3 témában 0,7 és 1 közöttit.

A 7 kutatott téma idézett 125 közleményének összegezett idézési és impakt faktor adatai az 1/C táblázatban láthatók. Az idézett cikkek átlagos

impakt faktora 1,311, átlagos idézet-száma 3,672 volt.

Megtekintve a 7 kutatott téma (I=1.-3., illetve II:=4.-7. téma) 2 csoportra bontott összegezett idézési és impakt faktor adatait az 1/D táblázatban, látható a szignifikáns különbség az idézettségben, hasonló különbség nélkül az impakt faktorban.

A 12 legjelentősebb közlemény (2. táblázat) feltüntetett impakt faktor (=IF), illetve idézet (=ID) értékei átlagának és a 7 kutatott téma átlagának összehasonlításakor (3. táblázat) szembejövő és szignifikáns a különbség az idé-

zetek számában is (15,417 vs. 2,595) és az impakt faktorban is (3,425 vs. 0,918). A regresszió számítások azonban, szoros korrelációt nem támasztottak alá (4. táblázat).

ÉRTÉKELÉS ÉS MEGBESZÉLÉS

Alapkérdésünk, hogy magas impakt faktorú lapban való közlés szükségképpen vonz-e széleskörű érdeklődést? Alacsonyabb impakt faktorú lapban közölt cikk esetében is „átjön-e” az üzenet, tarthat-e ilyen közlemény is széleskörű érdeklődésre („idézettség-re”) számot és végül is mennyire kell számolnunk azzal, hogy elvész a prioritás? Végsőfokon van-e szoros korreláció az impakt faktor és az idézettség között?

A 6,677 impakt faktorú Lancetben megjelent, a diuretikumokról szóló 10. számú cikket egyáltalán nem idézték, míg az 3,556 impakt faktorú British Medical Journalban megjelent 77. számú antidiuretikum közleményt 60 ízben!

Ezzel szemben ugyanannyiszor, vagyis 12-szer idézték mind a 6,677 impakt faktoros (antidiuretikum témában megjelent 72. sz.) Lancet cikket, mind a 0,200 impakt faktorral rendelkező 267 sz. Radiol Clin Biol cikket is (az izotóp – diuretikum – témában)!

16 idézetet kapott az 5,170 impakt faktorú J Clin Endocrinol Metab-ban megjelent (a chlorpropamid és carbamazepin sikeres kombinációjáról szóló 84. sz. cikk) és majdnem ugyanennyit (13-at) a hasonló dDAVP témában egy cikk, ami viszont a mindössze 0,648 impakt faktorú (a 97 sz. alatt fellelhető) Int J Clin Pharmacolban jelent meg.

És végül két kálium témában megjelent közlemény 9, illetve 6 idézetet kapott, noha a lapok melyekben megjelentek, a 229. sz. J Med, illetve a 152. sz. J Endocrinol Invest a megjelenés évében még nem rendelkezett egyáltalán impakt faktorrall!

Az 1-4. táblázatban feldolgozott adatok statisztikusan is alátámasztják, hogy szoros korreláció nem volt az impakt faktor és az idézettség között.

2 táblázat**12 legjelentősebb közlemény (1/A táblázat sorrendjében; IF=impakt faktor; ID= idézet független idézőtől)****DIURETIKUM**

1. Furosemid és thiazid különböző támadásponton hatva potenciozódást okoz. Lancet 2:465, 1967. IF: 6,677. ID:0.
2. Új módszer a diuretikumok támadáspontjának vizsgálatára: angiotensines infúzió. J. Clin. Pharmacol. 10:375,1970. IF:1,624. ID:1.

KORTIKOSZTEROID

3. Herpes zoster járvány megfigyelése steroidokkal kezeltékben virusigazolással. Arch Int Med. 116:329,1965. IF:2,200 ID:43.
4. Zoster meningoencephalitis steroiddal kezelt betegen. Archives of Neurology 12:610,1965. IF:2,217. ID:19.

ANTIDIURETIKUM

5. A carbamazepin által okozott vizintoxikáció első esetének leírása. Brit. Med. J. 3:479,1973. IF:3,556 ID:60.
6. A glibecamid diuretikus hatásának leírása. Lancet 2:216, 1971. IF 6,677. ID:12.
7. Carbamazepin és chlorpropamid kombinációja a hyporesponder diabetes insipidus kezelésében. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38:1, 1974. IF:5,170. ID:16.
8. A dDAVP human pharmacológiája. Metabolism 23:1057, 1974. IF:2,387 ID:10.

KÁLIUM

9. A spironolacton által okozott hyperkalaemiás bénulás első esetének leírása. Archives of Neurology 15:74, 1966. IF:2,217 ID:8
10. Az „Outpatient hyperkalaemia” új syndroma leírása. J. Medicine 10:145,1979. IF:0,658 ID:6.
11. Függőleges testhelyzetben emelkedő szérumban kálium szint jelenségének leírása. Hormone and Metab Research 11:47,1979. IF:1,041. ID:2.

IZOTÓP

12. A diuretikus (furosemid) radiorenographia felfedezése Lancet 2:1419, 1967. IF: 6,677. ID:8.

Az idézettség alapján a diuretikum-kutatás, legalábbis kezdetben, nem volt túl sikeres. A 12 legjelentősebb közlemény (2. táblázat) első cikke a két alapdiuretikum, a thiazid vegyületek és a furosemid támadáspontja közötti különbséget tárta fel és a hatásfokozódást bizonyította, a refractaer oedema kezelhetőségét prognosztizálta, mégsem váltott ki érdeklődést („idézettséget”) a magas impakt faktor ellenére) Évtizedek múlva újra felfedezték a jelenséget és a két diuretikum kombinációját a kor nagy diuretologusai (Heidland, Buchborn, Ritz, Fliser és sokan mások) vívmányának tartották a refractaer oedema leküzdésében.

Előfordulhat-e, hogy nem a magas impaktfaktor a legfontosabb, azaz rosszul választott fontos lapban közlünk?

A kutatók kiképzésekor a doktori iskolákban a felfedezésre vezető mindenféle fortélyokat tanítanak. Többek között azt az esélylatolgatást, hogy a nagy felfedezéseket leginkább „mélyreásással” lehet megtalálni egy-egy témának egész életén át történő hajszolásával. Egy kérdés megközelítése azonban gyakran még több, újabb, megoldatlan kérdéseket vet fel. Mi a helyes eljárás? Folytatni a mélyreásást és válaszolatlanul hagyni az új kérdések tömegét, talán így jár el a „fegyelmet” kutató. Vagy engedni a tudományos kíváncsiság és érdeklődés csábításának, melyek olykor eltávolítva a kutatót az eredeti céljától interdiszciplináris területekre vonzzák. Ez

3. táblázat**A 12 „legjelentősebb” közlemény átlagának és a 7 kutatott téma átlagának összehasonlítása (középtérték+ standard deviatio)**

	Idézet-szám/idézett cikk	Össz idé-zetszám	Idézett cik-kek száma	Összes cikk száma	Impakt fak-tor	Impakt fak-tor/idézett cikk
12 „legjelen-tősebb” közle-mény	15,417 ± 18,158	185	12	12	41,101	3,425 ± 2,274
7 kutatott téma	2,595 ±* 2,208	274	113	270	122,719	0,918 ±+ **0,398
szignifikancia	p<0,05					p<0,05

*,** az értékeket a 7 kutatott téma csoportonkénti átlagértékének középtértékéből nyertük.

különösen jellemzője a klinikai kutatásnak ahol a beteg és a betegség ezer-féle arculata folytonos kitérőkre vonz.

A „mélyreásás” és az ún. interdiszciplináris kutatás közötti dilemmát azonban nemcsak a kutató fegyelmettsége és eltökéltsége (személyisége) határozza meg. Nem tehetünk úgy, mintha a kutatót (klinikus) semmi más nem befolyásolná, mint akarata,

elképzelése és célratörése. Számításba kell vennünk a kutatói lehetőségeket is. Akinek a karrierje egyenesvonalú (elméleti intézet, gyors ranglétra, vezető pozíció, nemzetközi intézetek közötti kollaboráció) közelebb van a kutatás jellegének szabad választásához.

Akik hazánkban (bármely okból) nem voltak ennyire kedvezményezettek, korlátozott volt a választásuk lehe-

4. táblázat**A 12 „legjelentősebb” közlemény és a 7 kutatott téma idézettsége (x) és impakt faktora (y) közötti összefüggés vizsgálata és azok összehasonlítása**

	Egyenlet (Y = A + Bx)	Korrelációs koefficiens (r)	Szignifikancia
12 „legjelentősebb” közlemény	Y = 3,501 – 4,973 x	r = - 0,0397	nem szignifikáns
7 kutatott téma a 12 legjelentősebb nélkül	Y = 0,972 - 0,021 x	r = - 0,1160	nem szignifikáns
7 kutatott téma a 12 legjelentősebbel	Y = 1,221 + 0,029 x	r = 0,3760	nem szignifikáns

tőse is a „mélyreásó” és az ún. interdiszciplináris kutatás között. Ez persze nem jó de utólag visszatekintve éppen a klinikai kutatásban, talán nem annyira hátrányos egy olyan multidiszciplináris tudományterületen, mint a gyógyszerek által okozott megbetegedések.

A fentiek alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a mérőszámok figyelembevételével az egy témában „mélyreásó” kutatás nem szükségképpen a legsikeresebb, olykor az interdiszciplináris haladás az eredményesebb. A kezdetben látszólag sikertelen témák is áldásosak lehetnek később a betegek javára. A nem magas impakt faktorú közleménynek és témának is lehet jelentős idézettsége, ezért kevésbé értékes lapban való közlés esetén is „átjöhet” az üzenet és a prioritás érvényesülése sem reménytelen.

Valószínűleg minden tudományos kutatás fontos és a betegágy melletti klinikai megfigyelések által vonzott mélyreható és interdiszciplináris kutatások eredményei egyaránt visszahatnak a gyakorló orvoslásra és tökéletesítik azt. Életművem következtetései megfelelnek nagyhirű tanítómestereim (Gömöri Pál, Magyar Imre, Haynal Imre, Schill Imre, Fodor Imre) felfogásának a klinikai orvostudományról.

FÜGGELÉK

ORVOSTÖRTÉNELMI VONATKOZÁSOK

Klinikai gyakorló orvosi munkám kezdetén diuretikumokkal foglalkoztam. A diuretikumokból kiinduló tudományos tevékenységemben a kortikoszteroidok úgy kerültek, hogy ezeket annak idején a híganyos diuretikum potenciálására használtuk. Ezért foglalkoztam a kortikoszteroidok kutatásával. A szteroidok vesehatásaiból érthető, hogy nephro-endokrin farmakológiai ténykedésem a kálium-kiválasztásra és az antidiuretikumokra is kiterjedt. Érdeklődésem ezen lánc mentén, a renális tubularis acidifikálásra, a kalcium-foszfát anyagcserére valamint a felsorolt témakörökhöz fűződő laboratóriumi és izotóp nephrográfias kutatásokra is irányult.

IRODALOM orvostörténeti vonatkozások

- I. Radó J: A fagyáspontcsökkenéstől az osmolalitásig: Korányi Sándor Emlékelőadás 2004 alapján. *Hypertonia - Nephrologia* 9: 4-13, 2005.
- II. Radó J: Gömöri Pál 2005. (Gömöri Pál Emlékelőadás a Magyar Hypertonia Társaság Kongresszusán, 2005 november 30.).
- III.. Radó J: Levelek a Szerkesztőhöz, Szerkesztőségi Kommentár. *Hypertonia Nephrologia* 4:272-273, 2000.
- IV. Radó J: Néhány adat a diuretikumok történetéhez: Szerkesztői Levél. *Hypertonia Nephrologia* 7:204-206,2003.
- V. Radó J: A halhatatlan Korányi Sándor elfelejtett sorai a hazai szerzők idézéséről: *Orvostörténelem. Hypertonia Nephrologia* 10:50-52, 2006.
- VI. Radó J: Vesehatású gyógyszerek (antidiuretikumok és diuretikumok) klinikai farmakológiai vizsgálata: *Endocrin és renalis pharmacologia*. 1980. (Disszertáció: Kandidátus).
- VII. Radó J: Renalis tubuláris acidosis és szövődménye a nephrogen diabetes insipidus. 1995. (Disszertáció: Dr Habil).
- VIII. Radó J: Gyógyszer és betegség interakció a szérum kálium szint szabályozásában. 1998. (Disszertáció: MTA Doktora).

I. DIURETIKUM: új megállapítások; elméleti és klinikai jelentőség

„A thiazid és a furosemid nátrium reabszorpciót bénító hatása a distális nephronban összegeződik, ami hasznos lehet a „refractaer oedema” kombinált diuretikus kezelésében” (10) (*Lancet* 1967 augusztus 26). Ezt a felfogást és a hasonló másokat, időről-időre azóta is ismételt „újrafelfedezik”, de annál meglepőbb, hogy a diuretikumok kombinációjának javallata még ma sem általános.

Érdemesnek látszik visszatérni az alapokhoz, ahhoz az érveléshez, hogy a kétfajta szulfonamid-diuretikum együttes adása egészséges emberben jól mérhetően fokozott hatást fejt ki, az – egyszerű klinikofarmakológiai módszerrel elkülöníthető – két külön renális támadásponton. Ehhez a megközelítéshez, használtuk (a diuretikumtámadáspont vizsgálathoz annak idején bevezetett, általunk felfedezett,

új módszert) a maximális fenntartott vízdiuresis alatti standard angiotenzin infúziót, a továbbiakban röviden „angiotenzin módszert” (45, 47, 53, 56, 62-64, 67, 208) „Az angiotenzin módszer” előnye, hogy érzékelhetővé teszi, a kétfajta diuretikum kombinálásakor kialakuló farmakológiai szinergizmust Belátható, hogy milyen különbséget jelent, amikor nem egyszerűen szabad víz clearance csökkenést mérünk (a thiazid és a furosemid külön külön adása után is meg az együttes adásakor is), hanem szabad víz clearance emelkedést a külön adáskor, és csökkenést az együttes adásakor, az „angiotenzin módszer” során.

Az angiotenzin infúzió tehát megfordítja a külön külön adott kétfajta szulfonamid diuretikum által okozott szabad víz clearance csökkenést maximális fenntartott vízdiuresis alatt. Másszóval a diuretikumok növelik a szabad víz clearancet ilyen körülmények között, miközben együtt adva a diuretikumokat csökkentik azt..

A szabad víz clearance változások élettani magyarázatát számos munkánkban részleteztük. Ismeretes, hogy a furosemid a nátrium visszaszívódását a Henle-kacs felszálló szárában az ún. „medulláris hígító szegmentumban” gátolja. Ezért az angiotenzin infúzió alatt a furosemid hatására bekövetkező szabad víz clearance fokozódás csak attól a helytől distálisabban, tehát a distális tubulus kezdeti szakaszában, az ún. „corticalis hígító szegmentumban” következhetett be. Ebből viszont az is következik, hogy angiotenzin infúzió alatt (a distális nephronon belül a corticalis hígító szegmentumra ható) thiazid vegyület, az ún. „medulláris hígító szegmentumban” (Henle-kacsban) fokozta a szabad víz clearancet, ami azért lehetséges mert ez a vegyület (kissé) a proximalis tubulusra is hat. A szabad víz fokozott képződése azt jelenti, hogy a nátrium reabszorpció fokozódott, mivel a tubulusokban a víz ezáltal válik „szabaddá”, vagyis nátrium (oldott anyag) mentessé. Érdekes, hogy egy diuretikum, mely a tubulusok bizonyos szakaszain nátrium-reabszorptív mechanizmusokat bénít, más tubulusszakaszokon (ahová közvetlenül nem hat), a diuretikum a ná-

rium reabszorpciót – indirekt hatással – fokozza. A furosemidnek elsődleges hatása a medullaris hígító szegmentumban a nátriumreabszorpció gátlása és másodlagos – indirekt – hatása a corticális hígító szegmentumban a nátriumreabszorpció, vagyis a szabad víz képződés fokozása. Miután a thiazid vegyülettel való kombináció hatására nem következett be furosemid után a szabad víz clearance fokozódása, nyilvánvaló, hogy a thiazid a nátriumreabszorpciót a corticális hígító szegmentumban meggátolta. Vagyis: a furosemid a medullaris hígító szegmentumban gátolja a nátrium reabszorpcióját, a thiazid pedig a corticális hígító szegmentumban teszi ugyanezt. *Ez teszi érthetővé, hogy a thiazidnak a furosemiddel való kombinációja következtében, angiotenzin infúzió alatt, miért oly nagyfokú a szabad víz clearance csökkenése, mivel a két diuretikum kölcsönösen kivédte egymás – indirekt – szabad víz clearance fokozó hatását.* Más szóval, a gyógyszer-kombináció által okozott nagyfokú szabad víz clearance csökkenésből következik, hogy a nátrium reabszorpció a distalis nephron csaknem teljes hosszában gátolt volt, a furosemid Henle-kacs hatásának és a thiazid distális kanyarulat csatorna tubuláris hatásának összeadódása következtében. Ez legalábbis egy additív distális nephron hatás, de egészen bizonyos, hogy több is, mint csak additív.

Az angiotenzin infúziós módszerrel nyert adatok a clopamid, furosemid és ethacrynsav proximalis tubularis támadáspontjának létezését támogatták. Összehasonlító vizsgálataink szerint a furosemid az ethacrynsavnál kifejezetten hat a proximalis tubulusra, míg az ethacrynsav a furosemidnél nagyobb mértékben hat a Henle-kacsra. A furosemid és a hypertoniás só azonos proximalis nephronszakaszon kompetitíve bénítja a nátrium reabsorpciót. Ennek következtében a hypertoniás betegekben az akut sóterhelés okoz nagyobb választ míg egészségesekben a furosemid (13, 14, 17). A furosemid *adagja* és a diuretikus *hatás* között határozott összefüggés volt kimutatható (26-34). Eredményesen alkalmaztuk a *nagy furosemid adagokat* (500–3500 mg) azokban az esetek-

ben, ahol a szokásos adagolás hatástalan volt Kronicus veseelégtelenségben az intravénásan adott nagy furosemid adagok viszonylagosan jobban fokozták a víz- és só-kiválasztást, valamint a glomerulus filtrációt és vesevér-átáramlást, mint egészséges egyénekben az átlagos adagok (15, 16, 18). Kidolgoztuk az eddig ismeretlen emberi vizsgálatra alkalmas diuretikum-hatásban végzett 10 perces, 2 perces és 1 perces kreatinin clearance periódusok módszerét (55).

A „káliummegtakarító” diuretikus vegyületek (129, 196) kombinációinak vizsgálata (202, 203) eddig nem ismert támadáspontjukra utalt, melynek révén a klasszikus hatás, a distális tubularis káliumretenció helyett olykor kálium kiválasztást fokozó (!) tubularis befolyás érvényesült (133).

I.* DIURETIKUMOK: A VÍZ- ÉS SÓKIVÁLASZTÁS FOKOZÁSA

*1/A táblázatban idézettségi sorrendben: 5

IRODALOM

1. Rado JP Gonda E, Kovács E: The role of venous constriction in circulatory diseases. BRIT HEART J 20:389-396 (1958). IF:1, 631 ID:3
2. Fodor I, Blumenfeld G, Rado J: ACTH therapy and its theoretical bases in novurit-refractory cardiac edema. ORVOSI HETILAP 97: 349-353 (1956)
3. Rado J, Blumenfeld G, Barath F, Szirom I: ACTH therapy in cardiac edema refractory to novurit. II. Role of tubular factors in hypochloruria and mercury resistance. ORVOSI HETILAP 98: 408-413 (1957).
4. Rado J, Blumenfeld G: ACTH treatment for novurit-resistant cardiac edema; the role of tubular factors in hypochloruria and mercury-resistance. ACTA MED SCAND 160: 15-23 (1958) IF: 1.124, ID:1
5. Rado J, Blumenfeld G, Hammer S: Prednisone therapy of novurit-induced refractory cardiac edema. III. Significance of tubular mechanisms in the reversal of mercurial sensitivity. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 12: 183-188 (1959)
6. Rado JP, Blumenfeld G, Hammer S: The effect of prednisone and 6-methylprednisolone on mercurial diuresis in patients with refractory cardiac edema.

- AM J MED SCI 238: 542-551 (1959). IF: 1,033, ID1.
7. Rado J, Hammer S, Szilágyi L: Effect of new synthetic glucocorticoids (dexamethasone and medrol) on mercurial diuresis in liver cirrhosis. IV. Experimental studies on the renal and extrarenal effect of steroids with special reference to the concentrating capacity of the kidney. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 15: 16-29 (1962)
8. Radó J, Hammer S, Szilágyi L: Újabb chlorothiazidszármazékok gyűjtőtubuláris hatása és annak jelentősége decompensált májcirrhosisban: a chlorothiazid és Aldacton eltérő hatása a distális nephronra. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 17: 298 (1964)
9. Rado JP, Tako J, Hammer C, Szilágyi L: On the effect of aldosterone and aldactone A on various segments of kidney tubules in Cushing's syndrome with polyuria. Z GES INN MED IHRE GRENZGEB 20: 521-527 (1965).
10. Rado JP, Borbely L, Banos Cs, Tako J, Kovacs I: Actions of frusemide and a thiazide. LANCET: (2) 465 (1967) IF 6,677.
11. Szende L, Radó J: Diureticumok által okozott akut pancreatitis MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 22: 313-317 (1969)
12. Rado JP, Tako J, Szabo T, Endes P, Wabrosch G, Szanto Z: Salt loading in renal aldosteronism before and after nephrectomy. ARCH SURG. 1969 Mar;98(3):357-64. IF 1,462 ID 1
13. Rado JP, Szende L, Borbely L, Banos C, Tako J, Fisher J. Different effects of furosemide administered during hypertonic saline infusion in healthy subjects and hypertensive patients. CLIN SCI. 1970 Dec;39(6):833-45. 2,761 IF 2,761
14. Radó J, Szende L, Borbely L, Bános Cs, Takó J, Fischer J: Egészséges egyének és hypertoniás betegek eltérő válasza sóinfúzióra és furosemidre. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 26: 27 (1973)
15. Rado J, Juhos E, Szende L, Marosi J, Tako J, Salamon F. The effect of massive intravenous doses of furosemide in chronic kidney failure. ORVOSI HETILAP 1973 May 27;114(21):1224-8.
16. Rado JP, Juhos E, Szende L, Marosi J, Tako J, Salamon F. Acute renal effects of high doses of furosemide administered intravenously in patients with advanced chronic renal insufficiency. JOURNAL OF MEDICINE 1973;4(4):219-32 ID 2
17. Rado JP, Juhos E, Dorhout Mees E J: Renal response to graded intravenous hypertonic NaCl infusion in healthy and hypertensive subjects: dose-related

- impairment in distal NaCl reabsorption. AM HEART J 100: 183-190 (1980) IF 1,854 ID 8
18. Radó J, Molnár Zs, Hartai A, Gercsák Gy Azosemid új diureticum. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 35: 177 (1982)
 19. Rado J, Gercsak G. Increased edema susceptibility during diuretic treatment ORVOSI HETILAP 1985 Dec 15; 126(50):3099-101.
 20. Radó J: Diureticumok antihypertensiv hatásmechanizmusa. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2: 3-7 (1998).
 21. Radó J: Angiotensin convertáló enzimgátló és bétablokkoló kezelés hatása idiopathiás oedémában. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 41: 297 (1988) 237
 22. Rado J: Monotherapy and combined treatment with captopril. ACTA PHYSIOL HUNG 72 Suppl: 23-35 (1988) IF: 0.271
 23. Rado J: Electrolyte disorders caused by drugs. ORVOSI HETILAP 129: 25-31 (1988)
 24. Radó J, Juhász E, Pataki E Klinikai farmakológiai vizsgálatok kaptoprillal, különös tekintettel az idős korra. GYÓGYSZEREINK 39: 139-145 (1989)
 25. Csányi P, Radó J A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek interakciói. GYÓGYSZEREINK 41: 22-44 (1991)
 26. Radó J: Tévhitek (csapdák) a diureticus kezelésben. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 6: 86-96 (2002). ID: 1
 27. Radó J: Diureticumok vesebetegségekben. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2: 118-126 (1998).
 28. Radó J: Egy új vasodilatator-diureticum (dopamin receptor agonista fenoldopam) vesehatásainak összehasonlítása az angiotensin rendszerre ható gyógyszerekével és a pitvari natriureticus faktórral. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 6: (3) 174-176 (2002)
 29. Radó J: Diureticus terápia. In: Kakuk Gy (szerk.) KLINIKAI NEPHROLOGIA, Budapest: Medicina, 2004. pp. 1115
 30. Radó J: Diureticus kezelés. Lege Artis Medicinae 13:120-125, 2003.
 31. Radó J: Diureticus terápia I. Elmélet és II.: Diureticumok alkalmazása. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 7:153-161, 2003 ill. 8: 3-19 (2004).
 32. Radó J: Diureticumok .NEFROLÓGIAI ÚTMUTATÓ-KÜLÖNSZÁM: 133-139 (2005)
 33. Radó J: Diureticumok alkalmazásának speciális problémái diabetes mellitusban I. rész. DIABETOLOGIA HUNGARICA 13: (4) 283-288 (2005)
 34. Radó J: Diureticumok alkalmazásának speciális problémái diabetes mellitusban II. rész DIABETOLOGIA HUNGARICA 14: (1) 51-58 (2006)

II. SZTEROIDTERÁPIA:

Új megállapítások; elméleti és klinikai jelentőség

Mint fentebb említettük, a kortikoszteroidokat annakidején a higanyos diuretikum potenciálására használtuk (2-7). E gyógyszerek (ACTH /2-4/, prednison, 6-methyl-prednisolon, dexamethason /5-7/) tubuláris hatásait vizsgáltuk, mint olyan mechanizmusokat melyeknek jelentősége lehet a potenciozásban. Az erre vonatkozó irodalmi hivatkozásaim az előző, diuretikumok c I.sz. fejezetben szerepelnek. A jelen fejezetbe a kortikoszteroidok ártalmaira és mellékhatásaira vonatkozó megfigyeléseket soroltuk. Ezek közül jelentőségénél fogva kiemelendő a herpes zoster „házi járvány”, ahol a klinikai tanulmányt a zoster-varicella vírus tenyésztésével és vizsgálatával egészítettük ki (36,40) valamint egy steroiddal kezelt esetben meningoencephalitisszel járó generalizált herpes zoster megfigyelése (37, 41). A szteroidkezelések alatt fellépő ún. „szteroid ecchymosisok” leírása egészíti ki a kortikoszteroidok mellékhatásainak tanulmányozását (35). A haematológiai mellékhatások vizsgálata során, a thrombocytopeniás betegeknek adott kortikoszteroidok véralvadásra gyakorolt befolyásának tanulmányozása az ún. „nem specifikus” alvadásfokozó hatás felismerésére vezetett. Ez haszonnal járt a Christmas faktorhiányos B haemophiliás betegünk vérzésnélküli sikeres hályogkivonási műtéte alkalmával (38, 39).

Itt jegyezzük meg, hogy számos kortikoszteroidokkal foglalkozó vizsgálatom szerepel a IV.sz. *káliummal* foglalkozó és a VI. sz. *laboratóriumi kutatásokra* vonatkozó későbbi fejezetekben is. A klinikai jelentősége miatt ezek egy részét itt megemlítjük. A mellékvesekéreg funkcionális rezerv kapacitásának vizsgálata hyperthyreosisban (243), a fokozott steroid produkcióval járó mellékvesekéreg-elégelenség hyperthyreosisban (132), a fokozott steroidmetabolizmus és hormon igény rendellenességeinek tanulmányozása ugyanezen körképben (131), a cloprednol feedback hatása asthmában (151), a perifériás glükóz felhasználás paradox fokozódása pred-

nisolon következtében insulinomában (245), adrenocorticotropin-szerű anyag kivonása ektopiás Cushing szindrómás beteg mediastinális tumorából (246), a plasma aldosteron változása a metoprolol és captopril gyógyszerek, valamint a függőleges testhelyzet következtében (258).

II. SZTEROIDTERÁPIA*

*1/A táblázatban idézettségi sorrendben: 1

IRODALOM

35. Rado J, Hamvas J, Bikich G: Role of various factors in the pathogenesis of skin hemorrhage (steroid ecchymosis) due to new glucocorticoids. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 14: 107-118 (1961)
36. Rado J, Tako J, Geder L, Jeney E: Group occurrence of herpes zoster in patients treated with corticosteroids. ORVOSI HETILAP 105: 1266-1270 (1964)
37. Tako J, Rado J: Generalized herpes zoster complicated by meningitis in a patient treated with corticosteroids. ORVOSI HETILAP 105: 1271-1273 (1964)
38. Grosz I, Borbély L, Szabados D, Radó J: Sikeres hályogkivonás B-típusú haemophiliában szenvedő betegen. SZEMÉSZET 102: 76-80 (1965)
39. Grosz I, Borbély L, Szabados D, Rado JP: Successful extraction of complicated cataract in a patient suffering from haemophilia B. ACTA OPHTHALMOL (COPENH). 1965;43(4):574-8. IF:0,667
40. Rado JP, Tako J, Geder L, Jeney E: Herpes zoster house epidemic in steroid-treated patients. a clinical and viral study. ARCH INTERN MED 116: 329-335 (1965) IF: 2,200 ID: 43
41. Tako J, Rado JP: Zoster meningoencephalitis in a steroid-treated patient. ARCH NEUROL-CHICAGO 12: 610-612 (1965) IF: 2,217 ID: 19

III. ANTIDIURETIKUMOK:

új megállapítások; elméleti és klinikai jelentőség

„Paradox antidiuresis diabetes insipidusban diuretikumok hatására. Vizsgáltuk a vízhajtó gyógyszerek polyuriát csökkentő hatásának mechanizmusát (42-55, 58, 62-64).

„Vasopressin-szerű” vegyületek, chlorpropamid, a carbamazepin és a clofibrat. Az intravénás chlorpropamid adagjának logaritmus és az antidiuretikus hatás (a $\text{CH}_2\text{O} \times 100/\text{GRF}$ csökkenése) között határozott összefüggés volt (61). Szignifikáns összefüggés mutatkozott a per os adott chlorpropamid (57, 71, 73), a carbamazepin (84) és a clofibrat (83) adagja és antidiuretikus hatása között. E gyógyszereknek egymással (79, 81) és/vagy Iysin-vasopressinnel (73, 74), illetve dDAVP-vel (91) való kombinálásakor (100, 102) az antidiuresis addíciója mutatkozott (94). A diureticumok és a chlorpropamid (70), a chlorpropamid és a diazoxid (78), valamint a chlorpropamid és az angiotenin (56) kombinált alkalmazásakor az antidiuretikus hatás (a $\text{CH}_2\text{O} \times 100/\text{GRF}$ csökkenése) összeadódott. Ezek a vizsgálatok megvilágították az antidiuretikus kezelés komplikációjának, a dilutios hyponatraemiának (Schwartz-Bartter-szindrómának), a kifejlődését (88). Így vált érthetővé, hogy a gyógyszerek vizintoxicációt okozhatnak (108-114, 117-119, 122-124, 127).

Vizsgálatainkban az l-deamino-8-D-arginin-vasopresszin (dDAVP) a diabetes insipidus ideális gyógyszerének bizonyult (96, 97, 98). Ezt támasztották alá az igen alacsony (0,04 μg) és az igen magas (24 μg) egyszeri intravénás adagok időgörbéi és dózis hatás összefüggései (100, 102). Az intravénás adagokat 0,04 μg és 24 μg határok között változtatva intranasalis dDAVP adagok hatásait is megvizsgáltuk és mindenben az intravénás adagoláshoz hasonló eredményeket kaptunk (105). A dDAVP adag logaritmus és a 24 órás gyűjtött vizelet osmolalitásának logaritmus között szignifikáns korreláció állt fenn. Azokban a diabetes insipidusos betegekben akik gyógyszerrel „nehezen befolyásolhatónak” (84) bizonyultak, azaz súlyos esetek voltak, a napi dDAVP szükséglet is fokozott volt (102) Ennek (egyik) okát a dDAVP hatástartamának megrövidülésében találtuk meg, feltehetően a fokozott metabolizmus következtében (100, 102).

Glibenclamid. E gyógyszer diuretikus hatására akkor figyeltünk fel (75),

amikor antidiuretikus hatást várva diabetes insipidusos betegek kezelésére kipróbáltuk (86). A glibenclamid gátolta a lysin-vasopressin (87), a dDAVP (85, 92) és a clofibrat (83) antidiuretikus hatását. A „vasopressin-szerű” vegyületek (chlorpropamid, a carbamazepin és a clofibrat) viszont a glibenclamid diuretikus hatását gátolják (82). Feltételeztük, hogy a glibenclamid és a vasopressin között kompetitív antagónizmus (85, 126) van.

Nem szteroid gyulladáscsökkentők Lithium által okozott nephrogen diabetes insipidusban (120) antidiuretikus hatást észleltünk a dDAVP-től (106, 107), indomethacintól (106) és piroxicamtól (125, 128).

Moses és mtsai dDAVP-t alkalmaztak parciálisan vasopressin érzékeny nephrogen diabetes insipidusos esetekben. A dDAVP csökkentette a vizeletmennyiséget és növelte a vizelet-osmolalitást. Napi 20-240 μg dDAVP hatásait összehasonlították Radó adataival (centrális diabetes insipidusos esetekben a dDAVP-vel elérhető hatásokkal), és így állapították meg, hogy a nephrogen diabetes insipidusban a centrális diabetes insipidushoz képest 25-50-szeres dDAVP rezisztencia áll fenn. Ezen ismereteket kihasználva hosszú tartamú lithium kezelés által okozott maradandó nephrogen diabetes insipidusban is előnyösen alkalmaztuk terápiás célra a dDAVP-t (120).

III*. ANTIDIURETIKUMOK: A VÍZ- ÉS SÓKIVÁLASZTÁS CSÖKKENTÉSE

-1/A táblázatban idézettségű sorrendben: 3

IRODALOM

42. Rado JP: Mechanism of „thiazide” antidiuresis. LANCET: (2) 1015 (1965). IF 6,677 ID 2
43. Rado JP, Tako J, Szilágyi L, Hammer S.: Studies on the mechanism of chlorothiazide antidiuresis in diabetes insipidus and psychogenic polydipsia Z GES INN MED IHRE GRENZGEB 21: 425-431 (1966)
44. Rado JP, Banos Cs, Marosi J, Tako J, Szilágyi L Frusemide antidiuresis LANCET: (2) 569 (1967) IF 6,677 ID7

45. Rado JP, Borbely L, Tako J, Banos C: Effects of furosemide on antidiuresis and antinatriuresis induced by angiotensin. MED PHARMACOL EXP INT J EXP MED. 1967;17(4):373-7. ID: 1.
46. Rado JP, Borbely L, Tako J, Banos C. Use of furosemide for evaluation of the urinary concentrating mechanism in chronic pyelonephritis. J AMER GERIATR SOC 1968 Jul;16(7):804-13. IF: 0,232 ID: 1
47. Rado JP, Borbely L, Szende L, Tako J: Changes in distal sodium reabsorption during angiotensin infusion in response to furosemide. PHARMACOLOGY 1: 369-374 (1968) IF: 1,367.
48. Radó J, Bános Cs, Marosi J, Borbely L, Takó J, Kovács I, Szilágyi L.: A furosemid (Lasix) diuretikus és antidiuretikus hatásának vizsgálata diabetes insipidusban. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 21: 178 (1968)
49. Radó J, Borbely L, Takó J, Bános Cs: Diabetes mellitus és nephrogen diabetes insipidus együttes előfordulása: A pyelonephritissel járó koncentrációs zavar mechanizmusának vizsgálata MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 21: 97 (1968)
50. Rado JP, Banos C, Marosi J, Borbely L, Tako J: Investigation of diuretic and antidiuretic properties of furosemide in diabetes insipidus. ENDOKRINOLOGIE. 1968;53(3):253-60. IF: 0,417. ID: 1.
51. Rado JP, Szende L: Use of hypertonic saline, clopamide and furosemide for evaluation of the concentrating defect in pitressin-treated diabetes insipidus. MED EXP INT J EXP MED 18: 185-190 (1968)
52. Radó J, Borbely L, Kalcseva Sz, Takó J, Szende L: Átmeneti anuria angiotensin (Hypertensin) infusio alatt decompensált májcirrhosisos betegen. ORVOSI HETILAP 110: 407 (1969)
53. Rado JP, Szende L, Tako J, Banos C, Borbely L. Further studies on the sites of action of clopamide and furosemide. J CLIN PHARMACOL NEW DRUGS. 1969 Mar-Apr;9 (2):99-103. IF: 1,624. ID: 3.
54. Rado J, Borbely L, Kalcseva S, Tako J, Szende L. Transient anuria in decompensated liver cirrhosis during angiotensin (Hypertensin) infusion ORVOSI HETILAP 1969 Feb 23;110(8):407.
55. Rado JP, Szende L, Borbely L, Banos C, Tako J: Paradoxical increase in renal concentrating operation in response to furosemide during hypertonic saline infusion in man. MED EXP INT J EXP MED. 1969;19(5):254-66. ID: 1.
56. Rado JP, Borbely L, Szende L, Tako J. Extreme antidiuresis in response to chlorpropamide administered intravenously during angiotensin infusion in diabetes insipidus. MED EXP INT J EXP MED. 1969; 19 (5):245-53. ID: 2.

57. Rado J, Borbely L, Szende L, Tako J, Szam I.: Chlorpropamide antidiuresis. LANCET. 1969 Aug 23;2 (7617):433-4. IF:6,677. ID: 8.
58. Rado JP, Tako J, Szabo T, Banos C: Diuretic and antidiuretic effects of furosemide before and during the early period of pitressin therapy in diabetes insipidus. ENDOKRINOLOGIE. 1969;54 (1):26-35. IF: 0,417.
59. Rado JP, Borbely L, Szende L, Tako J. Studies on the mechanism of „chlorpropamide antidiuresis” in diabetes insipidus. ENDOKRINOLOGIE. 1970;55 (5):366-82. IF: 0,417.
60. Rado JP, Marosi J, Tako J. Concentrating power of the kidney after five years of pitressin-tannate therapy in a patient with diabetes insipidus untreated for 13 years. (Investigations during intravenous administration of hypertonic sodium chloride, lysine-vasopressin, clopamide and furosemide). ENDOKRINOLOGIE. 1970;55 (5):359-65. IF: 0,417. ID:2.
61. Rado JP, Borbely L, Szende L, Tako J: Relationship between the dose of chlorpropamide administered intravenously and the antidiuretic effect in diabetes insipidus. PHARMACOLOGY. 1970;3 (2):122-8. IF:1,367. ID: 5.
62. Rado JP, Szende L, Borbely L. Effects of ethacrynic acid on specific renal functions without and during angiotensin infusion in man. ARCH INT PHARMACODYN THER. 1970 Jul;186(1):142-54. IF 0,905 ID 1
63. Rado JP, Borbely L. Evidences for proximal tubular site of action of intravenous ethacrynic acid (Lyovac-Edecrin) obtained during antitensin infusion in diabetes insipidus. ENDOKRINOLOGIE. 1970;56 (3):309-18. IF: 0,417.
64. Rado JP, Szende L, Tako J, Borbely L. Studies on the sites of action of ethacrynic acid and furosemide during angiotensin infusion. J CLIN PHARMACOL NEW DRUGS. 1970 Nov-Dec; 10(6):375-81. IF: 1,624. ID: 1.
65. Szam I, Rado JP, Borbely L, Szigeti L, Tako J. Clinico-pharmacological investigations with chlorpropamide in diabetes insipidus associated with diabetes mellitus. ENDOKRINOLOGIE. 1970 Apr;56 (1):109-17. IF: 0,417.
66. Borbely L, Radó J, Szende L, Takó J: A „chlorpropamid antidiuresis” mechanizmusának vizsgálata diabetes insipidusban. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM23: 26 (1970)
67. Radó J, Borbely L, Szende L, Takó J: A clopamid és a furosemid hatása a nátrium reabsorptióra a distális nephronban angiotensin infúzió alatt. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 23: 197-202 (1970)
68. Radó J: A koncentráció mechanizmus működésének változása diabetes insipidusban pitressin és diureticum hatására. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM23: 3-19 (1970)
69. Szam I, Rado J, Borbely L, Szigeti L, Tako J. Clinical and pharmacologic studies in diabetes insipidus complicated by diabetes mellitus ORVOSI HETILAP 1970 Feb 22; 111 (8):438-44.
70. Rado JP, Szende L, Borbely L. Investigation of the antidiuretic effect of high doses of intravenous chlorpropamide during excessive solute excretion induced by the combination of furosemide and clopamide in patients with diabetes insipidus. ENDOKRINOLOGIE. 1970;56 (2):196-205. IF: 0,417. ID: 1.
71. Szende L, Rado J, Borbely L, Tako J. Clinical value and action of chlorpropamide in diabetes insipidus, based on 12 cases ORVOSI HETILAP 1971 Jun 6;112 (23):1333-8.
72. Rado JP, Borbely L. Enhancement of polyuria by glibenclamide in diabetes insipidus. LANCET. 1971 Jul 24;2 (7717):216. IF: 6,677. ID: 12.
73. Rado J, Szende L, Tako J, Goth E, Fovenyi J. Clinical value of the combination of vasopressin and chlorpropamide in cases of refractory diabetes insipidus ORVOSI HETILAP 1972 Feb 6;113 (6):307-9.
74. Rado JP, Szende L, Tako J, Goth E, Fovenyi J. Clinical value of the combination of vasopressin and chlorpropamide in a patient with „refractory” diabetes insipidus. ENDOKRINOLOGIE. 1972 Feb; 59(2):203-12. IF: 0,417. ID: 2.
75. Rado JP, Borbely L: Glibenclamide enhancement of polyuria in patients with pituitary diabetes insipidus (preliminary report) 1972, 59: 397-402. IF:0,417. ID:8.
76. Radó J, Szabó T, Takó J, Simon T, Gál M: Antidiuretikus hormon mobilizáció és hatás Haloperidollal kezelt schizopreniásokban. IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE 25: 397 (1972)
77. Rado JP: Water intoxication during carbamazepine treatment. BRIT MED J 3: 479 (1973) IF: 3.556 ID: 60
78. Radó J, Andor M, Marosi J, Takó J: A chlorpropamid hypoglykaemia megelőzése diazoxidallal diabetes insipidusban és hypophysis eléülőleány insufficienciában szenvedő betegen. MEDICUS UNIVERSALIS 6: 13 (1973)
79. Rado JP, Marosi J, Szende L, Tako J. Clinical value of the combinations of carbamazepine (tegretol), chlorpropamide (diabinese) and vasopressin in the treatment of pituitary diabetes insipidus. ENDOKRINOLOGIE. 1973 Dec;62 (3):297-309. IF: 0,417. ID: 2
80. Tako J, Rado J. Current trends and problems in the treatment of diabetes insipidus ORVOSI HETILAP 1974 Feb 4;115 (8):427-30.
81. Radó J, Marosi J, Szende L, Juhos É, Takó J, Fischer J: A chlorpropamid (Diabinese) és a carbamazepin (Tegretol) együttes alkalmazása a diabetes insipidus nehezen befolyásolható eseteiben. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 27: 59 (1974)
82. Rado JP, Szende L, Marosi J, Juhos E, Sawinsky I, Tako J. Inhibition of the diuretic action of glibenclamide by clofibrate, carbamazepine and 1-deamino-8-d-arginine-vasopressin (DDAVP) in patients with pituitary diabetes insipidus. ACTA DIABETOL LAT. 1974 May-Jun; 11(3):179-97. IF: 0,982. ID: 2.
83. Rado JP, Szende L. Inhibition of clofibrate-induced antidiuresis by glibenclamide in patients with pituitary diabetes insipidus. J CLIN PHARMACOL NEW DRUGS. 1974 May-Jun;14 (5-6):290-5. IF: 1,624. ID :2.
84. Rado JP. Combination of carbamazepine and chlorpropamide in the treatment of „hypo-responder” pituitary diabetes insipidus. J CLIN ENDOCRINOL METAB. 1974 Jan;38 (1):1-7. IF: 5,170. ID:16.
85. Rado JR, Szende L, Marosi J. Influence of glyburide on the antidiuretic response induced by 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in patients with pituitary diabetes insipidus. METABOLISM. 1974 Nov;23 (11):1057-63. IF: 2,387. ID:10.
86. Rado JP, Borbely L, Szende L, Fischer J, Tako J: Investigation of the diuretic effect of glibenclamide in healthy subjects and in patients with pituitary and nephrogenic diabetes insipidus. HORMONE METABOLIC RESEARCH 1974 Jul;6 (4):289-92. IF: 1,401. ID: 8.
87. Rado JP, Borbely L, Szende L, Tako J. Decreased antidiuretic response to lysine-vasopressin after acute administration of glibenclamide in healthy subjects. ACTA DIABETOL LAT. 1974 Jan-Feb;11(1):18-21. IF0,982 ID 1
88. Rado JP, Szende L, Tako J. Drug-induced inhibition of the diuretic response to water loading in partial vasopressin responsive nephrogenic diabetes insipidus. INT J CLIN PHARMACOL. 1974 Jul;10 (1):64-9. IF: 0,595.
89. Rado JP, Borbely L, Szende L, Fischer J, Tako J. Investigation of the diuretic effect of glibenclamide in healthy subjects and in patients with pituitary

- and nephrogenic diabetes insipidus. HORMONE METABOLIC RESEARCH 1974 Jul;6 (4):289-92. IF: 1, 401. ID: 8.
90. Radó JP, Borbély L: Inhibition of the antidiuretic effect of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) by glibenclamide in water-loaded healthy subjects. HORM METAB RES 7: 104 (1975) IF: 1.401. ID: 1.
 91. Rado JP, Marosi J: Prolongation of duration of action of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) by ineffective doses of clofibrate in diabetes insipidus. HORMONE METABOLIC RESEARCH 1975 Nov;7 (6):527-8. IF: 1,401. ID: 9.
 92. Rado JP, Borbély L. Inhibition of the antidiuretic effect of 1-deamino-8d-arginine vasopressin (DDAVP) by glibenclamide in water-loaded healthy subjects. ENDOKRINOLOGIE. 1975 Sep;66 (1):88- IF: 0,417. ID: 1.
 93. Rado JP. Evidence for permanent enhancement of residual ADH induced by antidiuretic agents (chlorpropamide, carbamazepine, clofibrate) in patients with pituitary diabetes insipidus. ENDOKRINOLOGIE. 1975 Jan;64 (2):217-22. IF: 0,417. ID 3.
 94. Rado JP, Juhos E, Sawinsky I. Dose-response relations in drug-induced inappropriate secretion of ADH: effects of clofibrate and carbamazepine. INT J CLIN PHARMACOL BIOPHARM. 1975 Oct;12 (3):315-9. IF: 0,595. ID 7.
 95. Rado J, Szende L, Borbély L, Marosi J, Juhos E, Tako J. The diuretic action of a new antidiabetic drug (glybenclamide ORVOSI HETILAP 1975 Feb 2;116 (5):249-53.
 96. Rado JP, Marosi J, Fischer J, Tako J, Kiss N: Relationship between the dose of 1-deamino-8-d-arginine vasopressin (dDAVP) and the antidiuretic response in man. ENDOKRINOLOGIE 66: 184-195 (1975) IF: 0.417.ID: 15
 97. Rado JP, Marosi J, Szende L, Borbély L, Tako J, Fischer J: The antidiuretic action of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in man. INT J CLIN PHARMACOL BIOPHARM 13: 199-209 (1976) IF: 0.648. ID: 13
 98. Rado JP: Response to vasopressin analogues in diabetes insipidus, NEW ENGL J MED 295: 393 (1976) IF: 8.907. ID: 9
 99. Rado JP. Decreased antidiuretic response in diabetes insipidus during prolonged treatment with carbamazepine presumably due to enzym-induction. ENDOKRINOLOGIE. 1976 Jul;67 (3):322-30.IF: 0,458. ID: 2.
 100. Rado JP, Marosi J. Lengthening of the duration of action of DDAVP by „ineffective” doses of clofibrate in patients with pituitary diabetes insipidus. ENDOKRINOLOGIE. 1976 Jun;67 (2):220-9.IF: 0,458. ID: 4
 101. Rado JP: Decreased antidiuretic response in diabetes insipidus during prolonged treatment with carbamazepine presumably due to enzym-induction. ENDOKRINOLOGIE. 1976 Jul;67 (3):322-30.IF: 0,458. ID 2.
 102. Rado JP, Marosi J, Fischer J: Shortened duration of action of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin(DDAVP) in patients with diabetes insipidus requiring high doses of peroral antidiuretic drugs.J CLIN PHARMACOL NEW DRUGS. 1976 Oct;16 (10 Pt 1):518-24.IF: 1,708. ID: 9.
 103. Szende L, Rado JP: [Letter: Significance of enzyme induction in decrease in the anti-diuretic effect of carbamazepine].Nouv Presse Med. 1976 Mar 20;5 (12):798-9.IF: 0,811 ID 1
 104. Szende L, Marosi J, Rado J. Letter: Is Halidor a hallucinogen? ORVOSI HETILAP 1976 Mar 23;117 (21):1309.
 105. Rado JP, Marosi J, Fischer J: Comparison of the antidiuretic effects of single intravenous and intranasal doses of DDAVP in diabetes insipidus. PHARMACOLOGY 15: 40-45 (1977) IF: 0.820. ID: 11
 106. Rado JP, Simatupang T, Boer P, Dorhout Mees EJ. Pharmacologic studies in Bartter's syndrome: effect of DDAVP and indomethacin on renal concentrating operation. Part II. INT J CLIN PHARMACOL BIOPHARM. 1978 Jan;16 (1):22-6. IF:0,727. ID: 4.
 107. Rado JP1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) concentration test.AM J MED SCI 275: 43-52 (1978) IF: 0.776. ID: 6
 108. Gercsak G, Hartai A, Faber K, Rado J.Acute interstitial nephritis caused by a semisynthetic penicillin (methicillin) ORVOSI HETILAP 1981 Sep 13;122 (37):2297-300.
 109. Rado J, Szucs L. Hyponatremia in malignant renovascular hypertension ORVOSI HETILAP 1983 Oct 23;124 (43):2621-8.
 110. Rado J, Pato E. Schwartz-Bartter syndrome following long-term DDAVP therapy in a patient with diabetes insipidus ORVOSI HETILAP 1983 May 29;124 (22):1323-6.
 111. Radó J, Vönöczky K, Csabuda M, Karácsóny É: Viz-intoxicatio. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM37: 197-203 (1984)
 112. Rado J, Pato E, Czigler J, Faber K. Pseudoresistance to DDAVP in diabetes insipidus ORVOSI HETILAP 1985 Aug 18;126 (33):2043-6.
 113. Rado J, Csanyi P, Gercsak G, Osvath J.: Water intoxication in mentalpatients (study of the effects of psychotropic drugs and smoking) ORVOSI HETILAP 1986 Dec 7;127 (49):2993-9.
 114. Rado JP:Drug-induced electrolyte disturbances GIORN ITAL CHIM CLIN 12: 173 (1987) ID1
 115. Csanyi P, Rado JP, Hormay M. Acute renal failure due to cephamandole. BR MED J (CLIN RES ED). 1988 Feb 6;296 (6619):433. IF: 3,136. ID: 1
 116. Rado J, Gercsak G, Horvath F.: Diuretic-induced pseudo-Bartter syndrome in idiopathic edema ORVOSI HETILAP 1988 Aug 7;129 (32):1703-5.
 117. Rado J.: Electrolyte disorders caused by drugs ORVOSI HETILAP 1988 Jan 3;129 (1):25-31.
 118. .Radó J, Csanyi P: Hyponatremia caused by water intoxication induced by diuretics ORVOSI HETILAP 1989 Jan 1; 130 (1):25-6.
 119. Vonoczky K, Rado J.: The effect of carbamazepine on water metabolism in epileptics ORVOSI HETILAP 1989 Jan 29;130 (5):267-8.
 120. Rado J, Zdravkova S.: Lithium- induced chronic water-metabolism disorder (nephrogenic diabetes insipidus) ORVOSI HETILAP 1991 Sep 8; 132 (36):1987-90.
 121. Rado J, Aranyi J, Deak G, Retai G.: Pseudophaeochromocytoma (hypertensive crisis as a result of beta receptor hypersensitivity?) ORVOSI HETILAP 1993 Apr 25; 134 (17):919-22.
 122. Rado J, Pato E, Ilias L, Ivanyi T, Racz K, Laci F.: Repeated serious water intoxication in an aged patient. (Data on the relationship between the inappropriate antidiuretic hormone syndrome and the atrial natriuretic factor) ORVOSI HETILAP 1995 Jan 22;136 (4):189-93.
 123. Pato E, Rado J, Toth A, Aranyi J.: Water intoxication in pulmonary tuberculosis complicated by aspergillosis ORVOSI HETILAP 1996 Apr 7;137 (14):751-3.
 124. Haris A, Rado J.: Hyponatremia ORVOSI HETILAP 1997 Dec 7;138 (49):3087-9
 125. Rado J.: Nephrogenic diabetes insipidus ORVOSI HETILAP 1998 Mar 8;139 (10):559-63.
 126. Radó J:Eukalaemiás diuresis: Glibenclamid egy újfajta diureticum koncepciója. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 3: 310-313 (1999)
 127. Radó J Vizmérgezés. In: Kornya L (szerk.) BETEGSÉG ENCIKLOPÉDIA, Budapest: Springer Hungarica Kiadó, 2002. pp. 696

128. Radó J Nephrogen diabetes insipidus. In: Kakuk Gy (szerk.) KLINIKAI NEPHROLOGIA, Budapest: Medicina, 2004. pp. 375

IV. KÁLIUM:

Új megállapítások; elméleti és klinikai jelentőség

A testhelyzet („upright hyperkalemia”), a glükóztérhelés és endokrin tényezők szerepe a szérumban kálium normális szabályozásában: Függőleges testhelyzetben egészséges egyénben a szérumban K kissé emelkedik („upright hyperkalemia”) (154). Szelektív hypoaldosteronizmusban az „upright hyperkalemia” kifejezettebb, mint egészséges állapotban (147, 148). A glükóz terhelés által okozott szérumban kálium csökkenés függőleges testhelyzetben csekélyebb, mint vízszintesben (163). Ezt a befolyást nem érinti supramaximalis adag mineralocorticoiddal való előkezelés (145).

Glükóz által okozott paradox hyperkalemia (a vese és endokrin tényezők, valamint a hyperosmolalitás szerepe). Aldoszteron (158, 161, 168) vagy inzulinhiányos betegekben (156, 159) függőleges testhelyzetben a glükóz által okozott paradox hyperkalemia (160, 161, 165, 166, 175) mineralocorticoidok (aldoszteron, DOC) farmakológiai adagjaival kivédhető volt (145, 152, 157, 158, 167, 179). A vesebetegség előrehaladásával nő az esély függőleges testhelyzetben glükóz által okozott paradox hyperkalemiára (169). Hyperosmolalitással (hypertoniás só infúziójával) kiváltott jelentős hyperkalemia aldoszteron farmakológiai adagjaival kivédhető (146).

A járóbeteg („outpatient”) hyperkalemia a fiziológiai aldoszteron suppressio következménye. A járóbeteg („outpatient”) hyperkalemia só szenzitív hypertoniásokban és/vagy vesebetegségeknél „fiziológiai aldoszteron suppressio” következménye; sómegvonásra aldoszteron provokáció következtében megszűnik (155). Analógia vonható a genetikai rendellenességként ismert Gordon-szindróma metabolikus hyperchloraemiás acidosisával is járó hyperkaemiás hypertoniájával.

A konvertáló enzimgátló szerek (captopril, enalapril) vérnyomás-, vese- és endokrin hatása. A captopril ellentétesen hat a glomerulus filtrációra a nem beszűkült és beszűkült vesefunkciójú betegekben (172, 178,) és minden esetben natriureticus (171, 208). Ép vese esetén kimutatható mértékben nem korlátozza a H^+ , amiként a K^+ secretiót sem (234). Az accelerált hypertoniában szenvedő hyperaldoszteronizmusos betegek jelentős hypokalemiáját nagy adag (napi 300 mg) captopril megszüntette (173, miközben a plasma aldoszteron szintet 50 %-kal redukálta (174, 183). Ezzel szemben kis adag captopril (37,5–120 mg) szérumban kálium növelő hatása éppen ellensúlyozta a diureticum (chlorthalidon) hypokalemiázó hatását (172, 186). Hypertoniás betegekben vesebetegség, cukorbetegség, illetve hypoaldoszteronizmus jelenlétében nő az esély a captopril kezelés alatt függőleges helyzetben glükóz által okozott paradox hyperkalemiára (150, 152, 164, 170, 176, 177, 184, 191–194, 195, 197, 199, 201). Captopril után a függőleges testhelyzetben csökkent a glükóz által okozott hyperinsulinaemia a hypertoniás betegekben, egyidejűleg paradox hyperkalemia jelentkezett (185, 195).

Konvertáló enzimgátlók vérnyomást (ABPM) hatása. 24 órás „ambuláns vérnyomás monitorozás” (ABPM) során nappal 30, éjszaka 60 percenként vizsgálva 27 magasvérnyomás beteget és 11 egészséges egyént megállapítottuk, hogy a konvertáló enzimgátló (captopril és enalapril) és egyéb antihypertensív kezelés a vérnyomás diurnális ritmusát – ahol az megvan – nem függeszti fel, és – ahol az nincs, ott – nem állítja vissza (193). Közleményünk volt az első hazánkban, ahol az ABPM alkalmazásával a hosszú hatású standard ACE-gátló készítményt (Enalapril) vizsgáltuk (193, 199), miként először tanulmányoztuk a captopril (a rövid hatású standard ACE gátló gyógyszer) klinikai használatát (171, 191).

Farmakológiai hypoaldoszteronizmus az ACE gátló (és béta-blokkoló) által okozott hyperkalemiában. A captopril „farmakológiai hypoaldoszteronizmust okoz” (185): a plasma aldo-

szteron hatására vonatkozólag a testhelyzet és gyógyszer (captopril) között szignifikáns interakció volt (184). Függőleges testhelyzetben glükóz adása alatt metoprolol hatására is paradox hyperkalemia lép fel (173, 174, 176, 182, 186). A plasma aldoszteron szintén csökken (183).

Spironolacton és rokon vegyületeinek hatása a szérumban kálium-szintre. A spironolacton hyperkalemiás flaccid paralyzist (quadriplegiát) okozhat (180, 209) leginkább diabeteses vesebetegségeknél (127, 188, 189, 209, 211). E szindróma egyik változata az ún. spironolacton által okozott intermittáló hyperkalemiás bénulás (134–137). Ezt viszonylag nagyon kicsi adagolás (211) is előidézhetheti (napi 100–50 mg vagy még kevesebb). Refractaer ascitesben megfelelő esetkiválasztással és kellő óvatossággal (187) a spironolacton adagja napi 600 mg-ra is emelhető (139). Egyéb anti-kaluretikus gyógyszerekkel (triamteren és amilorid) is kombinálható refractaer oedemában és ascitesben, de vesebetegségeknél veszélyes lehet (202, 203). A transtubuláris kálium gradiens (TTKG) megvilágítja a renális káliumszekréció hajtóerejét egészséges körülmények között, endokrin betegségben (Conn-szindrómás hypertoniában) (198, 204), ascitesszel járó májcirrhosisban és vesebetegségeknél (oedemamentes állapotban és nephrosis szindrómában) (200, 202, 203, 206, 207), tehát hypokalemiás (198) és hyperkalemiás állapotokban. A káliummegtakarító diureticumoknak csak a natriureticus hatása „kiszámítható”. A kálium kiválasztás nem mindig csökken és nincs szoros összefüggésben a szérumban K változásával. A K-ürítés spironolacton hatására paradox módon fokozódhat is (133, 142–144).

IV.* A KÁLIUM KIVÁLASZTÁS ÉS ANYAGCSERE

*1/A táblázatban idézettségi sorrendben: 7.

IRODALOM

129. Rado JP, Tako J, Hammer C, Szilagyi L. On the effect of aldosterone and

- aldactone A on various segments of kidney tubules in Cushing's syndrome with polyuria Z GESAMTE INN MED. 1965 Sep 1; 20 (17):521-7.
130. Herman E, Rado J. Fatal hyperkalemic paralysis associated with spironolactone. Observation on a patient with severe renal disease and refractory edema. ARCH NEUROL.(CHICAGO)1966 Jul; 15 (1):74-7. IF: 2,217. ID: 8
 131. Rado JP, Tako J, Szanto Z. Aldosterone and cortisone requirement and metabolism in Addison's disease complicated by thyrotoxicosis. ENDOKRINOLOGIE. 1967; 52 (1):12-21. IF: 0,417.
 132. Rado JP, Tako J. Adrenocortical insufficiency in spite of high corticosteroid excretion in a patient with thyrotoxicosis. ENDOKRINOLOGIE. 1967 Feb; 52 (5):327-34.
 133. Radó J, Szende L: A káliumkiválasztás paradox fokozódása spironolacton kezelés alatt májcirrhosisban MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 21: 305 (1968)
 134. Rado J, Marosi J, Tako J, Devenyi I.: Aldacton causing intermittent hyperkalemic muscle paralysis. ORVOSI HETILAP 1968 Mar 3; 109 (9):452-5.
 135. Rado J, Marosi J, Tako J. Incidence of hyperkalemia caused by Aldactone therapy and its significance in decompensated liver cirrhosis. ORVOSI HETILAP 1968 Sep 1; 109 (35):1911-4.
 136. Rado JP, Marosi J, Tako J, Devenyi I: Hyperkalemic intermittent paralysis associated with spironolactone in a patient with cardiac cirrhosis. AMER HEART J 1968 Sep; 76 (3):393-8. IF: 1,791. ID: 3.
 137. Rado JP, Marosi J, Szende L, Tako J.: Hyperkalemic changes during spironolactone therapy for cirrhosis and ascites, with special reference to hyperkalemic intermittent paralysis. J AMER GERIATR SOC 1968 Aug; 16 (8):874-86. IF: 0,232. ID:9.
 138. Rado JP, Tako J, Toth T, Endes P, Szabo T, Szanto Z: Increase in plasma renin level and aldosterone excretion in response to bethanidine sulfate (Esbatal) in a patient with renovascular hypertension. ENDOKRINOLOGIE. 1969; 54 (3):253-64. IF: 0,417
 139. Rado JP, Marosi J, Tako J. High doses of spironolactone (Aldactone, SC-14266, Verospirone) alone and in combination with triamterene and/or diuretics in the treatment of refractory edema associated with secondary hyperaldosteronism. ENDOKRINOLOGIE. 1970;57 (1):46-62. IF: 0,417. ID: 2.
 140. Herman E, Goth E, Rado J. Successfully treated anorexia nervosa associated with hyperaldosteronism ORVOSI HETILAP 1973; 114 (29):1754-6.
 141. Rado JP, Juhos E: Opposite effects of spironolactone and amiloride on potassium excretion in a patient with ascites due to liver cirrhosis. ENDOKRINOLOGIE. 1976 Jul;67 (3):377-9. IF: 0,458.
 142. Rado JP, Sawinsky I, Juhos E: Paradoxical reversal of the suppressed potassium secretion during treatment with combinations of antidiuretic agents (spironolactone, canrenone, triamterene, amiloride); a possible site of action in Henle's loop. HORMONE METABOLIC RESEARCH 1976 May; 8 (3):250-1. IF: 1,526. ID: 1.
 143. Rado JP, Sawinsky I, Juhos E. Reversal of the suppressed potassium excretion during treatment with combinations of antidiuretic drugs (spironolactone, canrenone, triamterene, amiloride) in patients with liver cirrhosis. INT J CLIN PHARMACOL BIOPHARM. 1976 Oct;14 (3):163-7. IF: 0,648.
 144. Rado JP: Change in antidiuretic response to potassium-sparing diuretics in patients with cirrhotic ascites. J AMER GERIATR SOC 1976 Aug; 24 (8):340-3. IF: 0,419.
 145. Rado JP: Effect of mineralocorticoids on the paradoxical glucose-induced hyperkalemia in nondiabetic patients with selective hypoaldosteronism. RES COMMUN CHEM PATHOL PHARMACOL 1977 Oct;18 (2):365-8. IF: 1,288. ID: 3.
 146. Rado JP: Effect of pharmacological doses of aldosterone on the hyperosmolality-induced hyperkalemia. HORMONE METABOLIC RESEARCH 1977 May; 9 (3):251. IF: 1,468. ID: 2.
 147. Rado JP, Simatupang T, Boer P, Dorhout Mees EJ: Postural plasma aldosterone response in „upright hyperkalemia” associated with selective hypoaldosteronism. BIOMED PHARMACOTHER. 1977 Jul;27 (6):209-11. IF: 2,403. ID: 2.
 148. Rado JP, Simatupang T, Boer P, Dorhout Mees EJ: „Upright hyperkalemia” in selective hypoaldosteronism. ENDOKRINOLOGIE. 1977 Oct; 70 (2):218-20. IF: 0,574.
 149. Simatupang TA, Rado JP, Boer P, Geyskes GG, Vos J, Dorhout Mees EJ: Pharmacologic studies in Bartter's syndrome: opposite effects of treatment with antidiuretic and antiprostaglandin drugs. Part I. INT J CLIN PHARMACOL Biopharm. 1978 Jan; 16 (1):14-8. IF: 0,727. ID: 9.
 150. Rado JP: Regulation of plasma aldosterone by glucose-induced paradoxical hyperkalemia in the presence of suppressed renin-angiotensin system. ENDOKRINOLOGIE. 1978 Apr;7. 2 (1):51-6. IF: 0,580
 151. Miskovits G, Rado JP, Toth A, Zolnay E: Efficacy, safety and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with asthma treated with cloprednol. RESPIRATION. 1979;38 (6):345-52. IF: 0,787.
 152. Rado JP: Glucose-induced paradoxical hyperkalemia in patients with suppression of the renin-aldosterone system: prevention by sodium depletion. J ENDOCRINOL INVEST. 1979 Oct-Dec; 2 (4):401-ID: 6.
 153. Rado JP, Boer P. Regulations of plasma aldosterone in young hyperkalemic patients with stable chronic renal failure. ENDOKRINOLOGIE. 1979 Apr; 73 (2):173-85. IF: 0,547. ID:2
 154. Rado JP, Simatupang T, Boer P, Mees EJ. Increase of serum potassium in the upright posture in selective hypoaldosteronism. HORMONE METABOLIC RESEARCH 1979 Jan; 11 (1):47-51. IF: 1,041. ID: 3.
 155. Rado JP, Mees EJ, Simatupang T: „Outpatient hyperkalemia” syndrome in renal and hypertensive patients with suppressed aldosterone production. JOURNAL OF MEDICINE 1979;10 (3):145-57. IF: 0,658. ID:6.
 156. Rado JP: A possible role for insulin in the prevention of glucose-induced paradoxical hyperkalemia during sodium depletion. HORMONE METABOLIC RESEARCH 1980 Jul;12 (7):338-9. IF:1,042. ID: 1.
 157. Rado JP. Reversal of glucose-induced hyperkalemia by sodium restriction in „normalaldosteronemic” diabetes mellitus. ENDOKRINOLOGIE. 1981 Dec;78(2-3):244-52. IF 0,374 ID 1
 158. Rado JP. Glucose-induced hyperkalemia in normalaldosteronemic diabetes associated with hyperthyroidism. ENDOKRINOLOGIE. 1981 Dec;78 (2-3):239-43. IF: 0,374. ID: 4.
 159. Rado JP.: Glucose-induced hyperkalemia in diabetic subjects. ARCH INTERN MED.(CHICAGO) 1981 Nov; 141 (12):1721-2. IF: 1,702.
 160. Rado JP, Hartai A, Karpati E, Gercsak G, Molnar Zs: Influence of posture on serum potassium changes during standard glucose tolerance test. RES COMMUN CHEM PATHOL PHARMACOL 1981 Apr;32 (1):179-80. IF: 1,104.
 161. Rado JP: „Reversal of glucose-induced hyperkalemia by sodium restriction in normalaldosteronemic diabetes: evidence for elevated mineralocorticoid threshold. BIOMED PHARMACOTHER. 1981 Sep; 35 (4):109-11. IF: 1,433.
 162. Rado J, Simatupang T, Boer P, Mees EJ: The role of prostaglandins in the pathogenesis of Bartter's syndrome ORVOSI HETILAP 1981 Jun 21; 122 (25):1519-27.

163. Rado JP, Hartai Á, Karpati E, Gercsak G, Molnar Z: Influence of posture on serum potassium changes during standard glucose tolerance test. RES COMMUN CHEM PATHOL PHARMACOL 1981 Apr;32 (1):179-80. IF: 1,104.
164. Rado JP, Banos C, Gercsak G, Molnar Z, Pato E, Csabuda M: Glucose-induced hyperkalemia developing in the upright position in captopril-treated hypertensives. RES COMMUN CHEM PATHOL PHARMACOL 1982 Oct;38 (1):161-4. IF: 1,019. ID: 1.
165. Rado JP.: Glucose-induced paradoxical increase in HGH with potentiated decrease in serum potassium in chronic renal failure. HORMONE METABOLIC RESEARCH 1982 Feb;14 (2):105. IF: 0,908.
166. Rado JP. A possible role for human growth hormone (HGH) in the protection from glucose-induced hyperkalemia in normaldosteronemic diabetes. ENDOKRINOLOGIE. 1982 Nov; 80 (3):364-6. IF: 0,300.
167. Rado JP: A role for the upright posture in the development of glucose-induced hyperkalemia; prevention by a mineralocorticoid. HORMONE METABOLIC RESEARCH 1982 Oct;14 (10):551. IF: 0,908.
168. Rado JP, Hartai A: Simultaneous occurrence of hyperkalemia due to aldosterone suppression and hyperfunctioning parathyroid adenoma. ENDOKRINOLOGIE. 1982 Jun;79 (2):259-65. IF: 0,300.
169. Rado JP, van Wimersma Greidanus TB, Boer P, Mees EJ: Free water excretion due to suppressed vasopressin and stimulated aldosterone during sodium restriction in hypoaldosteronemic renal failure. ENDOKRINOLOGIE. 1982 Jun;79 (2):266-80. IF: 0,300.
170. Rado JP.: Glucose-induced hyperkalemia during captopril treatment. ARCH INTERN MED. CHICAGO) 1983 Feb;143 (2):389. IF: 1,819. ID: 4.
171. Rado J, Gercsak G, Pato E, Csabuda M, Molnar Z.: Captopril: a new method in the treatment of hypertension ORVOSI HETILAP 1983 Jul 10; 124 (28):1687-91.
172. Radó J, Gercsák Gy, Pató É: A captopril hatása a veseműködésre gyógyszer-rezisztens hypertóniában. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 36: 288 (1983)201
173. Radó J, Pató É, Gercsák Gy, Csabuda M: Bétareceptor blokkolók és captopril hatása a szérum kálium szintre és a renin-aldosteron rendszerre. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 36: 249 (1983).
174. Radó J, Gercsák Gy: Cukor által okozott paradox hyperkalaemia függőleges testhelyzetben captoprillal kezelt hypertóniásokon: Összefüggés plasma aldosteronnal, szérum insulinnal és vese-funkciókkal. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 37: 76 (1984)
175. Rado JP, Banos C, Gercsak G, Molnar Z Effect of body posture on the serum potassium response to glucose in healthy subjects, diabetics and hyperthyroid patients. EXP CLIN ENDOCRINOL. 1984 May;83(3):275-82. IF 0,324
176. Rado JP.: Glucose induced paradoxical serum potassium elevation exclusively in the upright posture in metoprolol treated hypertensives. RES COMMUN CHEM PATHOL PHARMACOL 1984 Oct;46 (1):159-60. IF:0,984.
177. Rado JP.: Prediction of hyperkalemia associated with prolonged treatment with captopril by glucose-induced acute serum potassium changes. EXP CLIN ENDOCRINOL. 1984 Oct;84 (2):143-7. IF: 0,324.
178. Rado JP, Gercsak G, Banos C: Relationships between glucose-induced elevation of serum potassium in the upright posture, hormonal changes and renal functions in captopril-treated hypertensives. HORMONE METABOLIC RESEARCH 1984 Jan;16 (1):57. IF: 0,871
179. Rado JP, Gercsak GY, Banos CS: Effect of posture and a mineralocorticoid on the glucose-induced hypokalemia in man. BIOMED PHARMACOTHER. 1984;38 (4):212-3. IF: 0,273.
180. Rado J, Csabuda M. A successfully treated case of spironolactone-induced hyperkalemic quadriplegia. ORVOSI HETILAP 1985 Aug 11;126 (32):1967-70, 1973-4.
181. Rado J, Gercsak G.: Life-threatening hyperkalemia alternating with hypokalemia in kidney diseases. ORVOSI HETILAP 1985 Oct 27;126 (43):2661-4.
182. Rado JP.: Posture as a contributing factor to beta-blockade-induced hyperkalaemia. EUR J CLIN PHARMACOL. 1985;28 (3):359-60. IF: 1,777. ID: 1.
183. Rado JP, Csabuda M, Banos A: Influence of body posture on aldosterone suppression after antihypertensive drugs (captopril and metoprolol). HORMONE METABOLIC RESEARCH 1985 Nov; 17 (11):615-6. IF: 0,816 .
184. Rado JP, Gercsak G, Banos A.: Interplay of various factors in glucose-induced hyperkalemia during captopril treatment. INT J CLIN PHARMACOL THER TOXICOL. 1986 Feb; 24(2):69-76. IF: 0,536.
185. Rado J.: Progressive hyperkalemia during chronic captopril therapy (pharmacological hypoaldosteronism). ORVOSI HETILAP 1986 Apr 13;127 (15):899-902.
186. Radó J, Csabuda M, Pató É, Gercsák Gy: Metoprolol és captopril hatása a szérum kálium szintre. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM39: 101-109 (1986).225
187. Radó J, Pató É: Spironolacton által okozott neuropsychiatriai rendellenességek. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 39: 42-49 (1986)
188. Radó J, Zdravkova Sz, Gercsák Gy: Hyperkalaemiás bélparalízis. MEDICUS UNIVERSALIS 20: (2) 75-77 (1987)
189. Rado JP.: Successful treatment of hyperkalemic quadriplegia associated with spironolactone. INT J CLIN PHARMACOL THER TOXICOL. 1988 Jul;26 (7):339-45. IF 0,493 ID 7
190. Csanyi P, Hormay M, Rado J.: Cefamandole-induced acute kidney failure ORVOSI HETILAP 1988 Nov 20; 129 (47):2531-3.
191. Rado J. Monotherapy and combined treatment with captopril. ACTA PHYSIOL HUNG. 1988;72 Suppl:23-35. IF:0,271
192. Rado JP: Endocrinological aspects of potassium metabolism. ACTA PHYSIOL HUNG. 1989;74 (1):95- IF: 0,236. ID: 1.
193. Rado J, Pato E.:Circadian rhythm of blood pressure in hypertension treated with enalapril and other drugs. ORVOSI HETILAP 1992 Dec 27;133 (52):3299-303.
194. Aranyi J, Rado J. Rhabdomyolysis in a medical student induced by body- building exercise (rhabdomyolysis following acute muscular exertion). ORVOSI HETILAP 1992 Aug 2;133(31):1965-7.
195. Kovács A, Radó J: A hyperinsulin-aemiával és insulinreszistenciával járó hypertonia kezelése. GYÓGYSZEREINK 43: 76-85 (1993)
196. Haris A, Rado J.: Potassium-sparing diuretics (spironolactone, triamterene, amylorid). ORVOSI HETILAP 1996 Sep 1;137 (35):1907-14.
197. Arányi J, Radó J: Teljes izézésvesztés terbinafin hatására ACE-gátlóval kezelt betegen. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 1: 146-148 (1997)
198. Radó J, Tóth A, Mayer I: Hypokalaemiás tetraplegia polydipsiás betegen HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 1: 47-50 (1997)
199. Pato E, Rado J: ACE inhibitor therapy of hemodialyzed patients ORVOSI HETILAP 1997 Jul27; 138 (30):1903-7.
200. Rado J, Toth A, Haris A.: Role of aldosterone in potassium secretion in chronic renal failure associated with hypertension (transtubular potassium gradient). ORVOSI HETILAP 1997 Oct 5;138 (40):2517-20.
201. Radó J, Arányi J: Tüdőödema haemodialysis alatt ACE-gátló okozta veseelégtelenségben. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2: 87-91 (1998)

202. Rado JP, Haris Á: Patterns of potassium (K) wasting in response to stepwise combinations of diuretics in nephrotic syndrome. NEPHROL DIAL TRANSPLANT. 1999;14 Suppl 4:12-3. IF: 1,752.
203. Radó J, Haris Á: Káliumkiválasztási minták diureticumok lépcsőzetes kombinációi hatására oedémás vesebetegekben. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 3: 184-193 (1999).
204. Radó J, Tóth Á Conn-syndroma diagnózisa ACE-gátlóval kezelt hypertoniában. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 3: (3) 150-153 (1999)
205. Haris A, Rado JP: Patterns of potassium wasting in response to stepwise combinations of diuretics in nephrotic syndrome. INT J CLIN PHARMACOL Ther. 1999 Jul;37 (7):332-40. IF: 0,871.
206. Haris A, Rado J.: Transtubular potassium gradient in the diagnosis of potassium metabolism disorders. ORVOSI HETILAP 2000 Feb 20;141 (8):385-91.
207. Haris Á, Radó J A transtubuláris kálium gradiens jelentősége és alkalmazása vesebetegségekben. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 4: 93-99 (2000)
208. Radó J: Az angiotenzin vesehatásai emberben: Az angiotenzin infusio, az ACE-gátlók és receptor antagonisták vesehatásainak összevetése, HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 4: 3-13 (2000)
209. Radó J: Izombénulás kálium anyagcsere-zavar következtében: A hypokalaemiás és hyperkalaemiás paralysis előfordulásának összehasonlító elemzése az irodalom és saját tapasztalatok alapján. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 5: 202-208 (2001)
210. Radó J: Renovascularis hypertonia In: Kornya L (szerk.) BETEGSÉG ENCIKLOPÉDIA, Budapest: Springer Hungarica Kiadó, 2002. pp. 691.
211. Rado J: Let's read the domestic literature. ACE-inhibitors and spironolactone-induced hyperkalemia. ORVOSI HETILAP 2002 Aug 4;143 (31):1868; author reply 1868. r
212. Radó J: Bartter-syndroma -hypokalaemiás tubuláris kórképek In: Kakuk Gy (szerk.) KLINIKAI NEPHROLOGIA, Budapest: Medicina, 2004. pp. 371

V. KALCIUM, FOSZFÁT ÉS ACIDIFIKÁLÁS:

Új megállapítások;
elméleti és klinikai jelentőség

A *hypophosphatemiás metabolicus* (213, 216, 217) csontbetegségek közül a dominánsan nemhez kötött

öröklődő XLH-val, másszóval a familiáris hypophosphataemiás osteomaláciával, öröklésmentel és családleírással (219, 220) magas adagolású foszfát és calcitriol kezelésével (222), a foszfát hypokalaemizáló hatásának mechanizmusával (221), a sclerosis tuberosához csatlakozó renalis tubularis acidosis szövődményeként fellépő osteomalacia bicarbonat és calcitriol (218) kezelésével, az antiepileptikumok okozta osteomaláciával (214, 215) és az onkogen osteomaláciával (223) foglalkoztunk. Mérlegeltük a differenciáldiagnózisban a „hypophosphatemiás bone disease” (HBD), az autosomalis dominans típusú hypophosphatemiás rachitis (ADHR) és az X-kromoszómához kötött recesszív hypophosphatemiás rachitis (XLRHR), továbbá az autosomalis hereditár familiáris hypophosphataemiás rachitis hypercalcuriával (HHRH) kórképeket (223).

Renalis tubularis acidosisban (RTA) a vesecsatornák hibás működése következtében hyperchloraemiás metabolicus acidosis alakul ki (236-242). Részletesen dokumentált 11 saját distalis renalis tubularis acidosis (dRTA) eset elemzésével adatokat szolgáltatunk a kórkép klinikai spektrumához (232).

Renalis tubularis acidosisban jellemző a koncentrációs zavar, mely olykor nephrogén diabetes insipidusig is vezetett (225-227). A nephrogen diabetes insipidusban a hypotoniás polyuria definíció szerint vasopressinrezisztens. Az általunk vizsgált renalis tubuláris acidosis és nephrogen diabetes insipidusos család (235) példázza, hogy a vasopressin rezistencia szempontjából a nephrogén diabetes insipidusnak magának is milyen széles spektruma van. *Ennek gyakorlati jelentősége hogy a dDAVP-val a vizeletmennyiség és a szomjazás csökkenthető.* [Ebben a családban 3 congenitalis nephrologiai rendellenesség: distalis renális tubularis acidosis (dRTA), polycystás vese és nephrogén diabetes insipidus. együttesen fordult elő (235).] Moses és munkatársai a partialis nephrogen diabetes insipidusos esetekben megerősítették dDAVP-val szerzett megfigyeléseinket.

Saját bicarbonáterheléses módszerünk alkalmazásával (232, 234) összehasonlítottuk 6 egészséges egyénben és 6 distális renális tubuláris acidosisos betegben a vizelet és vér pCO₂ közötti különbséget. Az egészséges egyénben bicarbonáterhelés hatására a vizelet-pCO₂ mínusz vér-pCO₂ 8,98-ról 87,63 Hgmm-re emelkedett (P<0,005), azaz igen magas értéket észleltünk, a dRTA-s betegekben különbség nem mutatkozott. A foszfátterheléssel kiegészített bicarbonat terhelés a dRTA-s betegekben érdemi változást nem okozott, vagyis a vizelet-pCO₂ mínusz vér-pCO₂ nem emelkedett

Megvizsgáltuk a konvertáló enzimgátlók (napi 25 mg captopril) befolyását a vese acidifikáló működésére 5 enyhe essentialis hypertoniás betegen és kontroll egyénen bicarbonát terhelés után a vizelet és vér partialis CO₂ tenziója különbségének meghatározásával, de kimutatható változást nem észleltünk (234). Ezzel szemben distalis renalis tubularis acidosisban ugyanezen módszer alkalmazásával az acidifikálás nem működött (232).

Hyperkalaemiával járó renalis tubularis acidosis. A hyperkalaemiával járó renalis tubularis acidosis nemcsak szelektív hypoaldosteronismus, hanem aldosteron rezistencia is okozhatja (230). Az általunk leírt felnőttkori, normális vérnyomású, hyperkalaemiával és acidosisal járó tubulointerstitialis nephritis aldosteron rezitens állapotot (224, 226, 228, 229) DeFronzo „pseudo-hypoaldosteronismus III.”-nak, míg Suki és Massry „Type IV RTA, Subtype4”-nek minősíti.

V.* A KALCIUM ÉS PHOSPHAT KIVÁLASZTÁS ÉS ANYAGCSERE, ILL. AZ ACIDIFIKÁLÁS TUBULUSFUNKCIÓ VIZSGÁLATA

*1/A táblázatban idézettségi sorrendben: 4.

IRODALOM

213. Rado J, Hartai A, Gercsak G, Jancso A, Ban K, Winkler G, Ghyczy E.: Hypercalcemia-causing side effects of

- diuretics. ORVOSI HETILAP 1982 Jan 17; 123 (3):159-62.
214. Pato E, Rado J.: Severe bone damage in a patient with primary hypoparathyroidism treated as an epileptic with anticonvulsants. ORVOSI HETILAP 1988 Dec 4;129 (49):2637-40.
 215. Haris Á, Radó J: Az antiepileptikumok által okozott csontkárosodás újabb adatok megvilágításában. GYÓGYSZEREINK 42: 112-121 (1992)
 216. Pató É, Radó J: A foszfor szerepe a vesebetegség progressziójában. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 46: 357-366 (1993)
 217. Pató É, Radó J, Kerényi K, Megyeri G: Az adenoma bizonyításának szokatlan nehézségei két primer parathyreosis esetén. UZSOKI KÓRHÁZ ÉVKÖNYV 1993; 79-93 old (1993)
 218. Rado J, Pato E, Haris A, Balogh I :Effect of calcitriol, a vitamin D compound, in bone disease associated with distal renal tubular acidosis. ORVOSI HETILAP 135: 2319-2323 (1994)
 219. Rado JP, Haris A, Szebenyi B. Familial adult onset X-linked hypophosphataemic osteomalacia (report of a family; clinical and experimental studies). ACTA PHYSIOL HUNG. 1997-98; 85(3): 199-214.
 220. Rado J, Haris A, Szebenyi B. Adult-onset sex-linked familial hypophosphatemic osteomalacia ORVOSI HETILAP 1997 Jun 29;138(26):1683-8.
 221. Haris A, Toth A, Rado JP: High-dose phosphate treatment leads to hypokalemia in hypophosphatemic osteomalacia. EXP CLIN ENDOCRINOL DIABETES. 1998;106(5):431-4. IF 1,284
 222. Radó J, Haris Á, Szebenyi B Successful treatment of familial x-linked hypophosphatemic osteomalacia with phosphate and high dose calcitriol. EUR J INT MED 9: 185-186 (1998)
 223. Matyus J, Szebenyi B, Redl P, Mikita J, Gaspar L, Haris A, Rado J, Kakuk G:..Hypophosphatemic oncogenic osteomalacia. ORVOSI HETILAP 2000 Dec 17;141 (51):2785-8.
 224. Szende L, Rado JP, Tako J, Devenyi I.: Hyperkalemia and coma associated with renal tubular acidosis in an old patient with refractory edema due to the nephrotic syndrome: furosemide-bicarbonate therapy. J AMER GERIATR SOC1972 Mar; 20 (3):102-15. IF: 0,332. ID: 1.
 225. Radó J, Szabó T, Szende L, Takó J, Fövényi J, Hutás I, Gartner P, Gergely R: Clinicopharmacologiai vizsgálatok renális tubuláris acidosis szövődményű nephrogen diabetes insipidusban. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 25: 72 (1972)
 226. Szende L, Radó J, Takó J, Dévényi I: Hyperkalaemiával járó renális tubuláris acidosis nephrosis szindrómában. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM25: 283 (1972)
 227. Rado JP, Szabo T, Szende L, Tako J, Devenyi I, Hutás I, Gartner P, Gergely R. Excessive decrease in free water clearance induced by furosemide and ethacrynic acid in nephrogenic diabetes insipidus associated with renal tubular acidosis. ENDOKRINOLOGIE. 1973 Jun;6 1(3):413-29. IF: 0,417..
 228. Rado JP, Szende L, Szucs L: Hyperkalemia unresponsive to massive doses of aldosterone in a patient with renal tubular acidosis. ENDOKRINOLOGIE. 1976;68 (2):183-8. IF: 0,458. ID :3.
 229. Rado JP, Szende L, Szucs L: Hyperkalemia unresponsive to massive doses of aldosterone and renal tubular acidosis in a patient with chronic interstitial nephritis: clinical and experimental studies. JOURNAL OF MEDICINE 1976; 7 (6):481-510. ID: 9
 230. Radó J, Pató É: Hypoaldosteronismus syndroma (pseudohypoaldosteronismus) és ún. „4 típusú” renális tubuláris acidosis polycisztás vesebajban. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 36: 145 (1983)
 231. Rado JP, Haris A: Metabolic bone disease (anticonvulsant osteomalacia) and renal tubular acidosis in tuberous sclerosis. INTERN MED. 1993 Jul;32 (7):574-9. IF: 0,108. ID: 2.
 232. Rado J, Pato E: Clinical spectrum of distal renal tubular acidosis and its study with bicarbonate loading. ORVOSI HETILAP 1994 Dec 4;135 (49):2695-9.
 233. Rado J, Pato E, Haris Á, Balogh I: Effect of calcitriol, a vitamin D compound, in bone disease associated with distal renal tubular acidosis. ORVOSI HETILAP 1994 Oct 16;135 (42):2319-23.
 234. Rado J, Csabuda M, Kiss L: The effect of captopril on the acidification function of the kidney in hypertension. ORVOSI HETILAP 1995 May 28; 136 (22):1167-9.
 235. Rado J, Szende L: Simultaneous familial occurrence of distal renal tubular acidosis, polycystic kidney and nephrogenic diabetes insipidus. ORVOSI HETILAP 1995 May 7; 136 (19):995-1001.
 236. Radó J: Renális tubuláris acidosis. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 1: 57-65 (1997)
 237. Radó J: Renális tubuláris acidosis. In: Kornya L (szerk.) BETEGSÉG ENCIKLOPÉDIA, Budapest: Springer Hungarica Kiadó, 2002. pp. 688
 238. Radó J: Renális tubuláris acidosis In: Rosivall L, Kiss I (szerk.) NEPHROLOGIA: ELMÉLET ÉS KLINIKUM, DIALÍZIS, TRANSZPLANTÁCIÓ, Budapest: Medintel Kiadó, 2003. pp. 373
 239. Radó J: Tubulopáthiák-renális tubuláris acidosis. In: Rosivall L, Kiss I (szerk.) NEPHROLOGIA: ELMÉLET ÉS KLINIKUM, DIALÍZIS, TRANSZPLANTÁCIÓ, Budapest: Medintel Kiadó, 2003. pp. 569
 240. Radó J: Fanconi syndroma. In: Kakuk Gy (szerk.) KLINIKAI NEPHROLOGIA, Budapest: Medicina, 2004. pp. 367 318
 241. Radó J: Sav-bázis és ionzavarok krónikus veseelégtelenségben. In: Kakuk Gy (szerk.) KLINIKAI NEPHROLOGIA, Budapest: Medicina, 2004. pp. 644
 242. Radó J: Renális tubuláris acidosis. In: Kakuk Gy (szerk.) KLINIKAI NEPHROLOGIA, Budapest: Medicina, 2004. pp. 359

VI. LABORATÓRIUMI KUTATÁSOK: Új megállapítások; elméleti és klinikai jelentőség

Kortikoszteroidokra vonatkozó laboratóriumi kutatások eredményeinek felsorolása a II. sz. steroidterápia fejezetben szerepel (243, 245, 246). Vizsgáltuk a szintetikus és a standard ACTH hatásait a vizelet cortisol ürítésre (247) és kidolgoztunk egy fluorometriás eljárást a spironolacton plasma metabolit szint mérésére (250) valamint a canrenon (antikaleuretikus diuretikus vegyület) felszívódásának vizsgálatára (255). Felfedeztük, hogy a carbamazepin (psychotrop vegyület) a fluorometriás cortisol meghatározásokkal interferál (248) és ezért megvizsgáltunk egy sor más kémiai anyagot is, így a triamterent (249), egyéb psychotrop gyógyszereket (251), bencyclant (253), béta-blokkolókat (256). Megvizsgáltuk a szintetikus vasopressin (dDAVP) hatását a plazmacortisol-szintre (254) és a plazma-renin-aktivitásra (257). Kidolgoztuk a szintetikus human ACTH human farmakológiáját és diagnosztikus felhasználhatóságát (259). Endes professzor és mtsaival kollaborációban foglalkoztunk a renin termelés morfológiájával renovascularis hypertoniában (244).

VI.* LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK

*1/A táblázatban idézettségi sorrendben: 6.

IRODALOM

243. Tako J, Rado J: Changes in the „functional reserve capacity” of the pituitary gland and the adrenal cortex under the effect of antithyroid therapy. *ORVOSI HETILAP* 1965 Aug 29; 106 (35):1646-50.
244. Gomba Sz, Endes P, Radó J: Verhalten des juxtaglomerularen Apparates bei renovascularer Hypertonie. *ZBL ALLG PATHOL* 111: 531 (1965)
245. Rado JP, Tako J, Salamon F, Loczka B, Major E: Paradoxical increase of peripheral glucose utilization in a patient with insulinoma treated with prednisolone. *ENDOKRINOLOGIE*. 1966 Dec;5 (5):266-75. IF: 0,417.
246. Marosi J, Radó JP, Salamon F, Cseh Gy, Hajós Gy, Szántó S: Clinical observations in ectopic Cushing's syndrome caused by a mediastinal tumor; extraction of an adrenocorticotrophin-like substance from the neoplastic tissue and determination of its activity. In: Góth E, Fövényi J (ed.) *POLYPEPTIDE HORMONES: PROCEEDINGS OF THE 4TH CONGRESS OF HUNGARIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM*, Budapest: Akadémiai Kiadó, 1971. pp. 155-162
247. Radó JP, Marosi J, Takó J, Szántó S, Salamon F: Effect of synthetic and standard ACTH on urinary hydrocortisone excretion as determined by fluorometry. In: Góth E, Fövényi J (ed.) *POLYPEPTIDE HORMONES: PROCEEDINGS OF THE 4TH CONGRESS OF HUNGARIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM*, Budapest: Akadémiai Kiadó, 1971. pp. 97-103
248. Rado JP: Falsely high fluorescence in cortisol determinations due to the carbamazepine. *HORMONE METABOLIC RESEARCH* 1973 Jan;5 (1):63. IF: 1,401. ID: 2.
249. Rado JP, Vegh L, Sawinsky I.: Interference of triameterene with cortisol determination in urine. *HORMONE METABOLIC RESEARCH* 1974 Sep;6 (5):429-30. IF: 1,401.
250. Rado JP, Szende L, Tako J, Nagy O: Use of a simple fluorometric 11-hydroxycorticosteroids assay in the assessment of spironolactone-metabolite level in plasma and urine. *ENDOKRINOLOGIE*. 1974 Nov;64(1):22-32. IF 0,417, ID 1
251. Rado JP, Simon T, Juhos E, Tako J, Nagy O: Interference of psychotropic drugs with cortisol determinations. *HORMONE METABOLIC RESEARCH* 1974 Nov;6 (6):530-1. IF: 1,401
252. Rado JP, Vegh L, Sawinsky I: Interference of triameterene with cortisol determination in urine. *HORMONE METABOLIC RESEARCH* 1974 Sep;6 (5):429-30. IF: 1,401.
253. Rado JP: Interference of bencyclan with 11-hydroxycorticosteroids determinations. *INT J CLIN PHARMACOL Biopharm*. 1976 Oct;14 (3):186-8. IF: 0,648.
254. Rado JP, Juhos E.: Effect of 1-deamino-5-D-arginine vasopressin (DDAVP) on plasma cortisol (hydrocortisone). *J CLIN PHARMACOL NEW DRUGS*. 1976 Jul;16 (7):333-7. IF: 1,708.
255. Rado JP, Szende L, Tako J, Nagy O, Kozma C.: Application of a simple fluorometric method on absorption of canrenone. *INT J CLIN PHARMACOL Biopharm* 1976 Mar; 13 (2):123-6. IF: 0,648. ID: 8.
256. Rado JP, Vegh L: Interference of beta-blocking drugs with cortisol determinations. *INT J CLIN PHARMACOL Biopharm*. 1977 Jan;15 (1):5-6. IF: 0,690 ID .
257. Rado JP, Boer P: Effect of DDAVP on plasma renin activity in man. *INT J CLIN PHARMACOL Biopharm*. 1979 Jul;17 (7):307-10. IF: 0,796. ID: 3.
258. Radó J: A plasma aldosteron változása gyógyszer (metoprolol, captopril) és függőleges testhelyzet hatására. *KÍSÉRLETES ORVOSTUDOMÁNY* 38: 235 (1986)
259. Radó J: A szintetikus ACTH humán farmakológiája és diagnosztikus használata. *ORVOSKÉPZÉS* 61: 63-80 (1986)

VII. IZOTÓPOS VIZSGÁLATOK:

Új megállapítások; elméleti és klinikai jelentőség

A diuretikumok ma is a veseélettani kutatások egyik legfontosabb eszköze

A diuretikumokkal való foglalkozás közben felmerült, vajon mi lehet az intravénásan adott furosemidnek a hatása az izotóp renogrammmra. Az észlelt változások arra utaltak, hogy a diuretikumok diagnosztikus célra is felhasználhatók. Kiderült, hogy a furosemiddel új izotópos vizsgálómódszer fejleszthető ki, melyről megszületésének pillanatában tudható volt, hogy általános elterjedésre számíthat. A „furosemid renographia”-t 1967-ben írtuk le a *Lancet*-ben (260). A diureticus renographia funkcionális dinamikus jellegénél fogva azóta is megmaradt a húgyúti obstrukciók egyik legjobb vizsgálómódszerének (261, 263, 265, 267, 269, 270). Kidolgoztuk a renovascularis hypertonia diagnózisára a

diuretikus renográfia és az általunk leírt furosemid „wash-out” pyelográfia kombinációját (268). Vizsgáltuk az antihypertensív gyógyszerek izotóp renográfias hatását (264).

VII*. IZOTÓPVIZSGÁLATOK

*1/A táblázatban idézettségi sorrendben: 2.

IRODALOM

260. Rado JP, Banos C, Tako J.: Frusemide renography. *LANCET*. 1967 Dec 30; 2(7531):1419-20. IF: 6,677. ID: 8.
261. Radó J, Bános Cs, Takó J, Szende L: Egyoldali nephrogen diabetes insipidus antibiotikus kezelés után. *MAGYAR BEL-ORVOSI ARCHIVUM* 20: 241-253 (1967)
262. Banos CS, Tako J, Rado JP, Krasznai I, Goschl I: Diagnostic value of the ¹³¹I-labelled triiodothyronine red blood cell uptake test. *NUCL MED (Stuttg)*. 1967 Jul 15;6 (2):124-39. IF: 0,457
263. Rado JP, Banos C, Tako J: Radioisotope renography during furosemide (lasix) diuresis. *NUCL MED (Stuttg)*. 1968 Oct;7 (3):212-21. IF: 0,457. ID: 13.
264. Radó J, Bános Cs, Takó J, Szabó T, Borbély L, Szende L, Kapus I, Nagy M: A Dopegyt és egyéb antihypertensív szerek hatása az izotóp renogrammmra *MAGYAR BELORV ARCHIV SUPPL* 1968;21: 119 .
265. Rado J, Banos C, Tako J.: Radioisotope renography during furosemide (Lasix)-induced diuresis. *ORVOSI HETILAP* 1968 Feb 25;109 (8):401-5. ID:1
266. Rado J, Banos C, Tako J, Szabo T, Borbély L, Szende L, Kapus I, Nagy M.: Effect of alpha-methyl-dopa (Dopegyt) and other antihypertensive drugs (guanethidine, bethanidine) on the isotope renogram. *THER HUNG*. 1969; 17(2):76-82.
267. Rado JP, Banos C, Tako J, Szende L.: Renographic studies during furosemide diuresis in partial ureteral obstruction. *RADIOLOG CLIN BIOL*. 1969;3 (2):132-46. IF: 0,200. ID: 12.
268. Rado JP, Banos C, Tako J.: The furosemide wash-out pyelogram and the furosemide radioisotope renogram in the diagnosis of renovascular hypertension (preliminary report). *NUCL MED (STUTT)* 1972 Aug 15;11 (2):156-63. IF: 0,457. ID: 1.
269. Radó J: A „furosemid-renographia” felfedezése és jelentősége. *HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA* 6: (1) 16-24 (2001)
270. Radó J: A furosemid vese-scintigraphia helye a húgyúti obstrukciók kivizsgálási algoritmusában. *MAGYAR RADIOLOGIA* 75: 154-161 (2001).



XII. Debreceni Nephrologiai Napok országos továbbképző tanfolyam 2007. május 30.-június 2.

www.nephrologia.com

Az 50 kreditponttal akkreditált XII. Debreceni Nephrologiai Napokon (DNN) 17 szekcióban 70 felkért előadás fog elhangzani a klasszikus klinikai nephrologiai témákon kívül a *hypertonologia, diabetologia, lipidologia, cardiologia, angiologia, hematologia, táplálkozástudomány, endocrinologia* és *transzplantologia* nephrologiai határterületi kérdéseiről.

Akkreditáció:

Orvosoknak: 50 kreditpont

PhD-hallgatóknak: 0,8 kreditpont

Egészségügyi szakdolgozóknak: akkreditációra előterjesztve (előző évben: 40 kreditpont)

Ajánlott: belgyógyász, gyermekgyógyász, nephrologus, hypertonologus, diabetologus, aneszteziológus, családorvos, rezidens kollégák és PhD-képzésben részt vevők számára.

A konferencia és a kiállítás ideje, helye:

2007. május 30.-június 2. Debreceni Egyetem OEC Elméleti Tömb

A tanfolyam díja:

2007. április 30-ig történő jelentkezéssel és befizetéssel:

<i>Orvosoknak és kísérőknek:</i>	15 000,- Ft +20% Áfa
Határidő után (május 1.-május 29):	17 000,- Ft +20% Áfa
A kongresszus idején (május 30-június 2):	20 000,- Ft +20% Áfa
<i>Nővéreknek:</i>	10 500,- Ft +20% Áfa
Határidő után (május 1.-május 29):	12.000,- Ft +20% Áfa
A kongresszus idején (május 30-június 2):	15.000,- Ft +20% Áfa

A regisztrációs díj befizetése az alábbiakra jogosít:

- szakmai programok (május 30.-június 2.)
- szakmai verseny (június 2.)
- tanfolyamzáró teszt (június 2.)
- magyaros est (május 30.)
- koncert (május 31.)
- grill-party (június 1.)
- a DNN helyszíneinek térképe (postázzuk)
- kongresszusi táska, névkitűző, ruhatár
- részvételtől szóló oklevél

Jelentkezési lehetőségek:

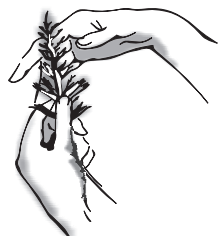
A kongresszus honlapján (www.nephrologia.com)

- On-line regisztrálás
- Letölthető regisztrációs lap kinyomtatásával és mail-ben vagy postai elküldésével

Cím: XII. Debreceni Nephrologiai Napok
Debreceni Egyetem OEC
Belgyógyászati Intézet
I. Sz. Belgyógyászati Klinika Nephrologiai Tanszék
4012 Debrecen, Nagyerdő krt. 98. Pf.: 19.

Információk a hallgatóságnak és a kiállítóknak:

Dr. Kárpáti István és Pápai Zsuzsanna
Tel./Fax./üzenetrögzítő: (52) 413-653
E-mail: karpati@internal.med.unideb.hu



The 14th Budapest Nephrology School (Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation)

Under the Auspices of ISN and ERA-EDTA August 25–30, 2007

Semmelweis University
Worldwide Hungarian Medical Academy
Avicenna College
University of Toronto
Vanderbilt University Medical Center
International Society for Pathophysiology
Hungarian Kidney Foundation

Dear Colleague,

It is my pleasure to cordially invite you to the **14th Budapest Nephrology School** organized by the Hungarian Kidney Foundation at the Semmelweis University, under the auspices of ISN and ERA-EDTA.

During this **one-week program**, our distinguished international speakers provide updates in nephrology, hypertension, dialysis and transplantation. In fact, we cover the field from molecule to bedside, from most recent scientific advances to the current clinical approaches. You will also enjoy the close interaction with the faculty in small group workshops. You are encouraged to bring your own cases, raise questions and consult your colleagues.

We have acted, based on experience from previous successful years to keep our standards high, invite internationally known speakers, provide the most optimum environment, encourage interaction and at the same time reduce the participation fee to the minimum. Our success is reflected by the increasing number of participants who have repeatedly attended the school. You will also enjoy our exciting social programs.

The 13th Budapest Nephrology School was accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) for 30 CME credits. We are expecting to have similar evaluation for the 14th School as well.

Participation fee: 790 EUR (A limited number of fellowships are available*)

This fee includes:

- **Attendance to nephrology refresher course**
- **Accommodation** in a three star hotel from August 25 to 30 in a double bed room
- **Full boarding** (breakfast, lunch, dinner and refreshments)
- **Social programs** (wine tasting, visit to the Parliament, organ concert, etc.)
- **50% support for buying the book of Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation** Eds: Thomas E. Anreoli, Eberhard Ritz, László Rosivall, 2006,
- **Hungarian hospitality**

I am looking forward to seeing you in Budapest. Sincerely yours,

László Rosivall, M.D., PhD., DSc.,
President

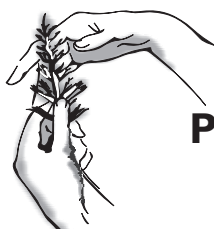
Semmelweis University, Faculty of Medicine
Department of Pathophysiology
International Nephrology Research & Training Center
Nagyvárad tér 4, 1089 Budapest, Hungary
Tel/fax: +36-1-2100-100
E-mail: rosivall@net.sote.hu

*A good part of the actual participation fee is sponsored by the **Hungarian Kidney Foundation** and other national and international organizations for the benefit of the physicians mainly from developing countries. Furthermore, a number of young applicants from developing countries will be supported by a partial/total participation fee waiver. To apply for this opportunity you are required to send a letter stating the reasons for the request of fee waiver together with your Curriculum Vitae and a letter of recommendation. The Organizing Committee will inform you of its decision in time.

The 14th Budapest Nephrology School is accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) for 30 CME credits. The Course includes 43 hour scientific lectures and a final examination which can be locally evaluated according to national standards (in Hungary it is equal to 43 CME credits).

Faculty

T. Andreoli, J. Bargman, W. van Biesen, E. Cole, W. Couser, A. Covic, M. Fischereider, A. Fogó, D. Goldsmith, S. Goral, J.H. Helderman, B. Iványi, K. Jager, M. Little, O. Mehls, A. Meyrier, I. Mucsi, M. Novák, K. Olgaard, J. Peti-Peterdi, E. Ritz, G. Schulman, N. Søren, T. Tóth



PROGRAM

August 25 (Saturday)	
08:00 – 09:30	REGISTRATION
	Venue: Hungarian Academy of Sciences Roosevelt tér 9. Budapest
	Joint Scientific Meeting of the Department of Medical Science of Hungarian Academy of Sciences and the 14th Budapest Nephrology School on the 20th Anniversary of Establishment Hungarian Kidney Foundation and the 2nd World Kidney Day 25 August, 20
	Chairman: L. Romics
09:30 – 10:00	Welcome Addresses and Official Opening L. Romics President of the Medical Chapter Hungarian Academy of Sciences L. Rosivall President of the Hungarian Kidney Foundation E. Ritz President-elect of the International Society of Nephrology W. Couser President of the American Society of Nephrology A. Covic Secretary General of the European Renal Association T. Andreoli Past President of the International Society of Nephrology T. Tulassay Rector of the Semmelweis University Budapest
August 25 (Saturday)	
BASIC SCIENCE	
Moderator: László Rosivall (Budapest, Hungary)	
10:00 - 10:45	Real-time Imaging of Kidney Functions in Vivo <i>János Peti-Peterdi</i>
10:45 - 11:30	Stem and Progenitor Cells in Renal Disease <i>Melissa Little</i>
11:30 - 12:15	Intrarenal Renin-Angiotensin Systems <i>János Peti-Peterdi</i>
12:15 - 13:15	Lunch
Moderator: Thomas E. Andreoli (Little Rock, Arkansas, USA)	
13:15 - 14:00	Overview of the Mechanism of Immune Glomerular Diseases <i>William Couser</i>
DISTURBANCES IN CONTROL OF BODY FLUID VOLUME AND COMPOSITION	
14:00 - 14:45	Control of Extracellular Fluid Volume and the Pathophysiology of Edema Formation <i>Thomas E. Andreoli</i>
14:45 – 15:15	Coffee break
Moderator: William Couser (Seattle, Washington, USA)	
15:15 - 16:00	Pathophysiology of Water Metabolism, Aquaporins: from Molecules to Medicine <i>Nielsen Soren</i>
16:00 - 16:45	Acid-Base Disorders, Acid-Base Quiz <i>Thomas E. Andreoli</i>
16:45 - 17:30	Clinical Disturbances of Calcium, Magnesium, and Phosphate Metabolism <i>Eberhard Ritz</i>
17:30 - 18:30	Buffet

August 26 (Sunday)	
	Venue: Department of Transplantation and Surgery Semmelweis University, Baross street 23. Budapest <i>Moderator: Eberhard Ritz (Heidelberg, Germany)</i>
09:00 – 09:45	Disorders of Potassium Balance Thomas E. Andreoli
CLINICAL NEPHROLOGY	
09:45 – 10:30	ANCA-positive and Anti-GBM RPGN <i>William Couser</i>
10:30 – 11:15	Meet the Professors
12:00-13:00	Guided Visit to the Hungarian Parliament 1357 Budapest, Kossuth Lajos square 1-3. Gate No. XII.
17:00 - 21:00	5th International Wine Symposium in conjunction with the 14th Budapest Nephrology School Hotel Platanus
17:00 - 17:10	Presidential Greetings <i>László Rosivall</i>
17:10 - 17:40	Cardiovascular Risk and Alcohol in General and Red Wine in Specific <i>Eberhard Ritz</i>
17:40 - 19:00	Elaboration on and Presentation of the Hungarian Wines <i>Erő Péter Botos and András Csizmadia</i>
19:00 - 21:00	Dinner Special Hungarian Dishes Selected quality wines from the best known Hungarian cellars.
August 27 (Monday)	
CLINICAL NEPHROLOGY	
<i>Moderator: Alain Meyrier (Paris, Germany)</i>	
08:30 - 09:15	Diabetic Nephropathy <i>Eberhard Ritz</i>
09:15 - 10:00	Acute Renal Failure <i>Joanne Bargman</i>
10:00 - 10:45	Primary Glomerular Disease <i>Joanne Bargman</i>
10:45 - 11:15	Coffee break
<i>Moderator: Simin Goral (Philadelphia, Pennsylvania, USA)</i>	
11:15 - 12:00	Management of Lupus Nephritis <i>Joanne Bargman</i>
12:00 - 12:45	Tubulointerstitial Diseases, Urinary Tract Infection, Pyelonephritis <i>Alain Meyrier</i>
12:45 - 13:45	Lunch
<i>Moderator: Otto Mehls (Heidelberg, Germany)</i>	
13:45 - 14:30	Malignancies in Patients with Renal Insufficiency <i>Michael Fischeder</i>
APPROACH TO THE PATIENT WITH RENAL DISEASE	
14:30 - 15:15	Kidney Biopsy <i>Eberhard Ritz</i>
15:15 – 15:45	Coffee break
PSYCHONEPHROLOGY	
<i>Moderator: Edward Cole (Toronto, Canada)</i>	
15:45 - 16:30	Psychosocial Problems and Quality of Life in Patients with CKD <i>István Mucsi</i>
16:30 - 17:15	Sleep Disorders in Patients with CKD <i>Márta Novák</i>
17:15 - 18:15	Buffet
19:00 - 20:00	Concert Organ playing by: Prof. Dr. János Borvendég Venue: St. Stephen Basilica

August 28 (Tuesday)	
CONTINUED CLINICAL NEPHROLOGY	
<i>Moderator: Michael Fischereeder (Munich, Germany)</i>	
09:00 - 09:45	Pregnancy and Renal Disease <i>Simin Goral</i>
HYPERTENSION	
09:45 - 10:30	Essential Hypertension and Treatment <i>Alain Meyrier</i>
CHRONIC RENAL FAILURE	
10:30 - 11:15	Renal Anemia <i>David Goldsmith</i>
11:15 - 11:45	Coffee break
<i>Moderator: David Goldsmith (London, UK)</i>	
11:45 - 12:30	Actual Problems of CKD-Bone Mineral Metabolism <i>Otto Mehls</i>
12:30 - 13:15	Targeting Vascular Damage (Stiffness, Calcifications) in CKD Beyond Blood Pressure <i>Adrian Covic</i>
13:15 - 14:15	Lunch
<i>Moderator: Adrian Covic (Iasi, Romania)</i>	
14:15 - 15:00	Secondary Hyperparathyroidism – an Update on Pathophysiology and Treatment <i>Klaus Olgaard</i>
15:00 - 15:45	Cardiovascular Aspects of Chronic Kidney Disease <i>Eberhard Ritz</i>
15:45 - 16:30	Renoprotection in General and Aldosterone Inhibition <i>Adrian Covic</i>
16:30 - 16:45	Buffet
August 29 (Wednesday)	
RENAL REPLACEMENT THERAPY	
<i>Moderator: J. Harold Helderman (Nasville, TN, USA)</i>	
09:00 - 09:45	Hemodialysis Adequacy <i>Gerald Schulman</i>
09:45 - 10:30	Complication in Hemodialysis, Vascular Access <i>Gerald Schulman</i>
10:30 - 11:15	Peritoneal Dialysis <i>Wim van Biesen</i>
11:15 - 11:45	Coffee break
<i>Moderator: Gerald Schulman (Nasville, TN, USA)</i>	
11:45 - 12:30	Important Lessons from the DOPPS: Implications for Continuous Quality Improvement <i>David M. Mendelssohn</i>
12:30 - 13:15	Intensive Care Nephrology <i>Wim van Biesen</i>
13:15 - 14:15	Lunch
RENAL TRANSPLANTATION	
<i>Moderator: Klaus Olgaard (Copenhagen, Denmark)</i>	
14:15 - 15:00	Recurrent Diseases after Transplantation <i>Simin Goral</i>
15:00 - 15:45	Evaluation of Kidney Transplant Recipients and Donors <i>Simin Goral</i>
15:45 - 16:15	Coffee Break
<i>Moderator: Wim van Biesen (Gent, Belgium)</i>	
16:15 - 17:00	Transplantation With Expanded Criteria Kidney Donors <i>Edward Cole</i>
17:00 - 17:45	Post-transplant Bone Disease <i>Klaus Olgaard</i>
19:00 - 21:30	Farewell Dinner Hotel Platanus

August 30 (Thursday)	
CONTINUED RENAL TRANSPLANTATION	
<i>Moderator: Edward Cole (Toronto, Canada)</i>	
08:00 - 08:45	Immunosuppressive Drug Minimization Regimens in Renal Transplantation <i>Edward Cole</i>
08:45 - 09:30	Immunosuppression: Mechanisms of Action <i>J. Harold Helderman</i>
09:30 - 10:00	Coffee break
RENAL PATHOLOGY	
<i>Moderator: Ágnes Fogó (Nasville, TN, USA)</i>	
10:00 - 10:45	Renal Pathology <i>Ágnes Fogó</i>
10:45 - 11:30	Pathology of kidney allograft dysfunction <i>Béla Iványi</i>
11:30 - 12:15	Examination
12:15 - 13:15	Lunch
13:15 - 14:00	Renal Pathology Quiz <i>Tibor Tóth</i>
EPIDEMIOLOGY	
14:00 - 14:45	ERA-EDTA Registry; Evaluation and Pitfalls of Biostatistics <i>Kitty Jager</i>
14:45 - 15:30	Concluding remarks

Alapító okirat a „Center of Excellence” Hungarian Kidney Foundation/ „Kiválósági Központ” Magyar Vese-Alapítvány cím alapítására

A Magyar Vese-Alapítvány alapításának 20. évfordulója alkalmával a fenti cím/elismerés alapítására határozta el magát az alábbiak szerint:

1. A nephrologia vagy valamely határterületének nemzetközi szinten is kiemelkedő aktivitású egységei (kutató-, és/vagy betegellátó-, és/vagy oktató intézmény, csoport stb.) pályázhatnak a fenti címre.
2. A sikeres pályázat feltétele, hogy az adott szakterületen dolgozók együttesében legalább egy vezető beosztású, nemzetközileg ismert és elismert, tudományos fokozattal, tevékenységgel és publikációval rendelkező szaktekintély aktívan részt vegyen.
3. A pályázónak rendelkeznie kell az adott szakterület műveléséhez szükséges nemzetközi szintű infrastruktúrával. A műszereken és egyéb berendezéseken túlmenően ehhez hozzátartoznak a modern informatikai eszközök, illetve a nemzetközi és a hazai folyóiratokkal és könyvekkel rendelkező könyvtár is.
4. A „Center of Excellence”-nek, „Kiválósági Központ”-nak élen kell járnia a szakterületi utánpótlás nevelésében, a graduális és a postgraduális képzésben is.
5. A pályázó vállalja, hogy aktivitásáról, eredményeiről minden évben a szakterület művelői számára könnyen hozzáférhető formában írásban vagy szóban nyilvánosan beszámol.

A címre pályázni lehet minden évben április 15-ig a Magyar Vese-Alapítvány elnökéhez címzett és a titkárságra küldött a fentieket bizonyító adatokkal. A pályázat eredményességéről és annak kihirdetési helyéről és idejéről szakértők bevonásával az Alapítvány elnöke dönt.

A nyertes pályázó jogosult a cím használatára mindaddig, amíg a fenti feltételek fennállnak. Ezek esetleges változását a pályázó köteles bejelenteni az Alapítványnak, ugyanakkor az Alapítvány időről-időre ellenőrzi a feltételek meglétét.

A cím használata mellett a nyertes pályázó egy tagot delegálhat a Magyar Vese-Alapítvány Tanácsadó Testületébe.



The 14th Budapest Nephrology School

(Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation)

Under the Auspices of **ISN** and **ERA-EDTA**

2007 August 25 – August 30

Application Form

(Download: www.nephrology.sote.hu)

Please complete and return (e-mail: vona@blaguss-congress.hu, cc. rosivall@net.sote.hu, fax: +36-1-210-2956)

First name

Family name

Title

Organisation

Address

Postal code Country

Phone Fax E-mail

Arrival date Departure date

I would like to share the room with

Registration deadline: Please register as soon as possible („Early bird...!”)

Participation fee (790 EURO)* includes:

- **Attendance to nephrology refresher course**
- **Accommodation** (in a three star hotel from August 25 to August 30 in a double bed room)
- **Full boarding** (breakfast, lunch, dinner and refreshments)
- **Social programs** (Please indicate if you would like to take part on it
 - Wine tasting Symposium ☐
 - Parliament tour ☐
 - Organ Concert at St.Stephan Basilica ☐
- **50% support for buying the book of Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation**
Eds: Thomas E. Anreoli, Eberhard Ritz, László Rosivall
- **Hungarian hospitality**

Payment: Please indicate your choice: bank transfer or on-site (cash)

Bank transfer to **Hungarian Kidney Foundation (School 2007), OTP Bank Budapest,**

Account no: 11763055-24709882, SWIFT Code: OTPVHUHB,

IBAN code: HU55 1176 3055 2470 9882 0000 0000

*For further information and application for fellowship:

L. Rosivall, President, Semmelweis University ,

Nagyvárad tér 4. 1089 Budapest, Hungary;

Tel/Fax: +36 1 210 2956,

e-mail: rosivall@net.sote.hu

PÁLYÁZAT

A Magyar Hypertonia Társaság tagjai számára pályázatot hirdet

- A) hypertóniával kapcsolatos klinikai és elméleti tudományos kutatás,
- B) külföldi, illetve belföldi kongresszusi részvétel,
- C) külföldi, illetve belföldi tanulmányúti ösztöndíj,
- D) külföldi előadó meghívása,
- E) szakkönyvvásárlás,
- F) PhD képzés

maximum 1,5 millió forintos támogatására, hogy ezzel is hozzájáruljon a hazai hypertonológia fejlesztéséhez.

A pályázatot három példányban kérjük benyújtani az MHT Tudományos Bizottság titkárához postai úton (Dr. Tislér András, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, 1083 Budapest, Korányi Sándor utca 2/A.), valamint e-mailen is (atisler1@t-online.hu).

Utazási pályázatot folyamatosan lehet benyújtani, tudományos pályázatot pedig évente kétszer, március 15-ig, illetve szeptember 15-ig. Az elbírálás a pályázat tudományos értéke, megvalósíthatósága, hazai hypertonológia fejlesztéséhez történő hozzájárulása, valamint a pályázó szakmai háttere, hazai és nemzetközi aktivitása alapján történik. A pályázók az eredményről levélben kapnak értesítést. Az eredményes pályázatok (pályázó neve, pályázat címe, a támogatás összege) a *Hypertonia és Nephrologia* c. folyóiratban is megjelennek.

A pályázatnak az alábbiakat kell tartalmaznia minden esetben:

- I. Pályázati címlap
a pályázó neve:
munkahelye
postai címe
telefonszáma
faxszáma
e-mail címe
- II. Pályázat címe
A kért támogatás összege
A pályázat 10 soros összefoglalása
- III. Részletes tudományos életrajz
- IV. Publikációs aktivitás
 - a) eredeti publikációk száma
angol nyelvű publikációk száma
magyar nyelvű publikációk száma
 - b) könyvek száma
 - c) könyvfejezetek száma
 - d) az összes impakt faktor (absztrakt nélkül)
 - e) az utolsó 5 év publikációinak impakt faktora (absztrakt nélkül)
 - f) az összes idézettség

- IV. A legfontosabbnak vélt 10 publikáció részletes adatai (szerzők, cím, folyóirat, kötet, oldal, év, impakt faktor)

- V. A pályázat típusától függően a megfelelő rész

- A) *Tudományos kutatási és ösztöndíj pályázat esetén*
A tudományos kutatás kifejtése (maximum 5 oldal)
 - a) téma jelentősége
 - b) nemzetközi és hazai előzményei
 - c) munkahipotézis, célkitűzés
 - d) kísérleti terv
 - e) alkalmazott módszerek
 - f) várt eredmények
 - g) költségvetés

Jelenleg futó kutatási támogatások (OTKA, ETT, OMFB stb.) címe, összege és ideje

- B) *Kongresszusi támogatási pályázat esetén*
beküldött / elfogadott absztrakt
kongresszusi tájékoztató
várható költségek és egyéb támogatások
- C) *Ösztöndíj esetén*
munkaterv (várható hasznosítás)
fogadó intézmény nyilatkozata
várható költségek és egyéb támogatások
- D) *Külföldi előadó meghívása*
a vendég életrajza és programja
várható költségek és egyéb támogatások
- E) *Szakkönyvvásárlás esetén*
milyen könyvtárba kerül a könyv
kik férnek hozzá
- F) *PhD képzés esetén*
disszertáció várható címe
eddiggi eredmények, publikációk
fokozat szerzés költségei

Dr. Tislér András

Dr. Préda István

az MHT Tudományos Bizottság
titkára elnöke

Pályázati Felhívás a Magyar HYPERTONIA Társaság Tagjaihoz

A Magyar Hypertonia Társaság két tudományos díjat hirdet meg, amelyek pályázat útján nyerhetők el. A tudományos díjak neve:

„Az Év Legkiemelkedőbb Hypertona-Tárgyú Közleménye Díj”

Az egyik díj magyar, míg a másik angol nyelvű közleményt jutalmaz.

Pályázati feltételek:

- a pályázó a közlemény első szerzője legyen
- a tudományos közlemény közlésének időpontja: 2006. 01. 01. – 2006. 12. 31.
- a pályázó magyarországi munkahelye (is) szerepeljen a cikkben a pályázó nevéhez kötve
- a Társaság a magyar nyelvű közlemény esetén csak továbbképző jellegű, összefoglaló publikációt értékel
- a Társaság az angol nyelvű közlemény esetén csak impakt faktorral rendelkező lapban történt megjelenést értékel

A pályázatok beküldési határideje: 2007. szeptember 15.

A díj odaítéléséről a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát is mérlegelve a Társaság Elnöksége dönt. A díj átadására a Magyar Hypertonia Társaság éves Nagygyűlésén kerül sor. A díj értéke az erkölcsi és tudományos elismerésen túl 100–100 ezer forint. *A díj átadásakor a díjazott röviden összefoglalja publikációinak eredményeit és azok jelentőségét.*

A pályázat (kérvény, illetve az adott publikáció) a következő címre nyújtható be:

Dr. Tislér András, a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottság Titkára

- elektronikusan (*atisler1@t-online.hu*), vagy
- levél formában 3 példányban: Dr. Tislér András, Semmelweis Egyetem, 1. Sz. Belgyógyászati Klinika, 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a. A borítékra ráírandó: „MHT Az Év Legkiemelkedőbb Közleménye Díj”

Dr. Préda István
MHT Tudományos Bizottság Elnöke

Dr. Tislér András
MHT Tudományos Bizottság titkára

A FOLYÓIRAT CÉLKITŰZÉSE

A „Hypertonia és Nephrologia” a lap elnevezésének megfelelő témakörökben széles alapon közöl elméleti és klinikai közleményeket. Előnyben részesülnek azonban azok a munkák, melyek a betegek gyógyítására, illetve jelentős új eredmények közlésére vonatkoznak. A folyóirat szerkesztőségi közleményeket, összefoglaló (továbbképző) közleményeket, eredeti közleményeket, klinikai farmakológiai közleményeket, biostatistikai közleményeket, valamint klinikai esettanulmányokat, orvosi koncepciókat, orvostörténeti közleményeket, társasági híreket és szerkesztőségi levelezést is közöl. A szerkesztőségi közlemények minden esetben felkérésre készülnek. Az összefoglaló közlemények megjelentetése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges. Az eredeti közlemények esetében a szerkesztőség szorgalmazza a korszerű kutatásetikai gyakorlat, a szerzői etikai elvek, a környezetvédelmi előírások és a biometriai szabályok megtartását és az írásművekben ezeknek lehetőség szerinti kidomborítását.

A jelentősebb hazai és külföldi kongresszusokon részt vevő H-N társasági tagok (felkérés vagy önálló benyújtás alapján való) közreműködésével rövid összefoglalókban tájékoztatjuk Olvasóinkat a tudományos konferenciák eseményeiről. Hangsúlyt helyezünk a Hypertonia és Nephrologia Társaság tudományos fokozatot vagy címet szerző tagjai PhD, habilitációs és akadémiai doktori téziseinek, illetve székfoglaló előadásának ismertetésére is. A tézisek szerzőit tudományos életrajz és arckép mutatja be. A tudományos hír időszíriése érdekében kérjük az események után azonnal beküldeni az anyagot.

FORMAI SZEMPONTOK

A közlemények formai szempontból az „International Committee of Medical Journal Editors” egységes követelményrendszerének feleljenek meg. Az írásmód tekintetében az MTA Orvosi Tudományok Osztálya, az MTA Helyesírási Bizottsága és az Anyanyelvi Bizottság 1987. november 9-i együttes ülésén elfogadott irányelveket követjük (dr. Fábián Pál, dr. Magasi Péter: Orvosi helyesírási szótár, Akadémiai Kiadó, 1991).

A kéziratokat A/4 formátumban írógéppapíron 2 példányban, valamint számítógéppel szerkesztett cikkek esetén floppy discen (1,44 MB-os) is kérnénk beküldeni. (Szövegszerkesztésnél előnyösek a Word for Windows 7.0-val szerkesztett doc, illetve

rtf kiterjesztésű, ábrák esetén pedig tiff, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-ok.) A közlemény elemeit (címoldal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék) a címoldallal induló számozással külön oldalon kérjük kezdeni. Egy oldalon soronként 60 leütés mellett 30 sor szerepelhet. A bal oldali sorszámtól 25 mm-es távolságra kérjük beállítani. *A címoldal tartalmazza a tömör, összefoglaló jellegű címet (angolul is), a szerzők teljes nevét és a levelezési címet. A maximum 1 oldalas vagy 150 szóból álló magyar és angol nyelvű összefoglaló alatt kérjük feltüntetni a kulcsszavakat, illetve azok angol nyelvű fordítását, mely 3–5 szóból, illetve az „Index Medicus Medical Subject Headings” listájában szereplő kifejezésből állhat. A szöveges rész tagolása az egyes fejezetek megjelölésével történjen: bevezetés, módszer, eredmények, megbeszélés, köszönetnyilvánítás, a közlemény elkészítéséhez támogatást nyújtók listája, irodalom. További (al)fejezetcímek is megjelölhetők, ha azt a dolgozat igényli.*

Mivel lapunk részt vesz a hypertoniologus képzésben, ezért kérjük, hogy csatoljon dolgozata legfontosabb gondolatait alapján három tesztkérdést.

Az irodalmi hivatkozások megjelölése a hivatkozás sorrendjében történjen. Az irodalomjegyzékben csak megjelent vagy közlésre elfogadott munkák szerepelhetnek. Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés a szöveges részben zárójelek között feltüntethető. Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzője (vezetéknev, majd keresztnév el-sőbetűs rövidítése) – hatnál több szerző esetén az első három szerző után mtsai., illetve et al. jelölés –, címe, a folyóirat neve vagy az Index Medicus által rendszeresített rövidítése, a megjelenés éve, a kötet száma, a cikk első és utolsó oldalának száma (pl. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988; 296:401-405.). Könyvből vagy egyéb monográfiából származó tényanyagra hivatkozás esetén jelölendő a könyv szerzője vagy szerkesztője, a könyv címe, a könyv kiadója, a kiadás helye, a kiadás éve, az idézett szakasz első és utolsó oldala. Fényképes ábra esetén első-sorban az átlagos, 127x173 mm-es képméretre kell törekedni, de ne haladja meg a 203x254 mm-es képméretet. Indokolt esetben színes dokumentációt is elfogadjunk. Az ábrák, képek hátoldalán puha ceruzával kérjük feltüntetni elhelyezkedésük sorsszámát. A táblázatok rendelkezzenek

rövid címmel és sorszámmal. Az ábramagyarázatok külön lapon, az ábra sorszáma és címe mellett szerepeljenek. A laboratóriumi vizsgálatok SI mértékegység-rendszerben történő megadása mellett a térfogat, a súly, a tömeg, a magasság metrikus egységű, a hőmérséklet Celsius fokban, a vérnyomás Hgmm-es dimenzionálással legyen ellátva. A gyógyszerek említése esetén a kereskedelmi név zárójeles feltüntetésének lehetősége mellett a hatóanyag nemzetközi nevét használjuk.

A cím és az összefoglaló ne tartalmazzon rövidítéseket. Amennyiben a szöveges részben nemzetközileg elfogadott rövidítéseket alkalmazunk, használatának első alkalomával zárójelben a teljes szókapcsolat feltüntetendő.

A kéziratokat kísérő levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal demonstrálják), valamint lemondanak az újság javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a lapot alapító társaságokra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE

A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

Az összefoglaló („Review”) közleményeket, a téziseket és kongresszusi beszámolókat a főszerkesztő címére kell küldeni:

Dr. Radó János

1065 Budapest, Hajós u. 25.

e-mail: janosrado@axelero.hu

A többi közlemény (alapkutatással, kísérletes vizsgálatokkal, klinikai tanulmányokkal foglalkozó munkák, esetismertetések stb.) a felelős szerkesztőnek postázandó:

Dr. Alföldi Sándor

Semmelweis Egyetem,

Általános Orvostudományi Kar,

I. Sz. Belgyógyászati Klinika

1083, Budapest, Korányi S. u. 2/a

e-mail: alfsan@bell.sote.hu